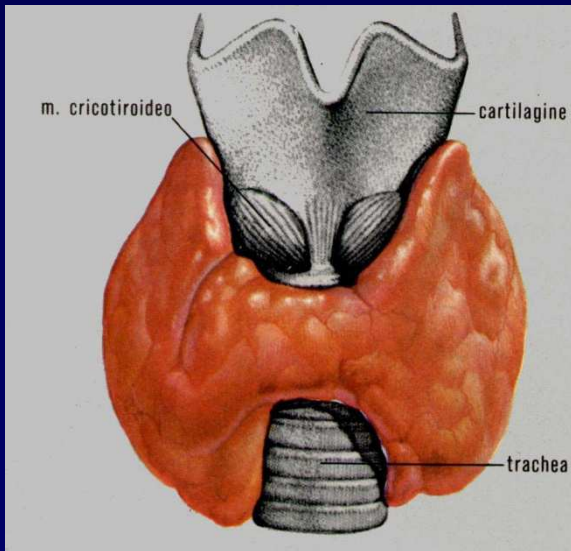
Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2012/2013

Fisiopatologia della tiroide e gozzo

Prof. Enzo Bonora

18 Aprile 2013

m. cricotiroideo
cartilagine
trachea

Tiroide

- peso nell’adulto: g 15-20
- diametro longitudinale lobo: 3-3.5 cm
- diametro anteroposteriore lobo: 1.5-2 cm
- diametro trasverso lobo: 1.5-2 cm

- rapporti con: laringe, trachea, esofago, nervi ricorrenti, carotidi, giugulari

a

b

basement membrane

colloid

follicular cell

parafollicular C-cell

capillary

microvilli

I^-

1

I^-

2

FORMA OSSIDATA DELLO IODIO

3

tireoglobulina

$HO-C_6H_2(I)_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

DIT+MIT

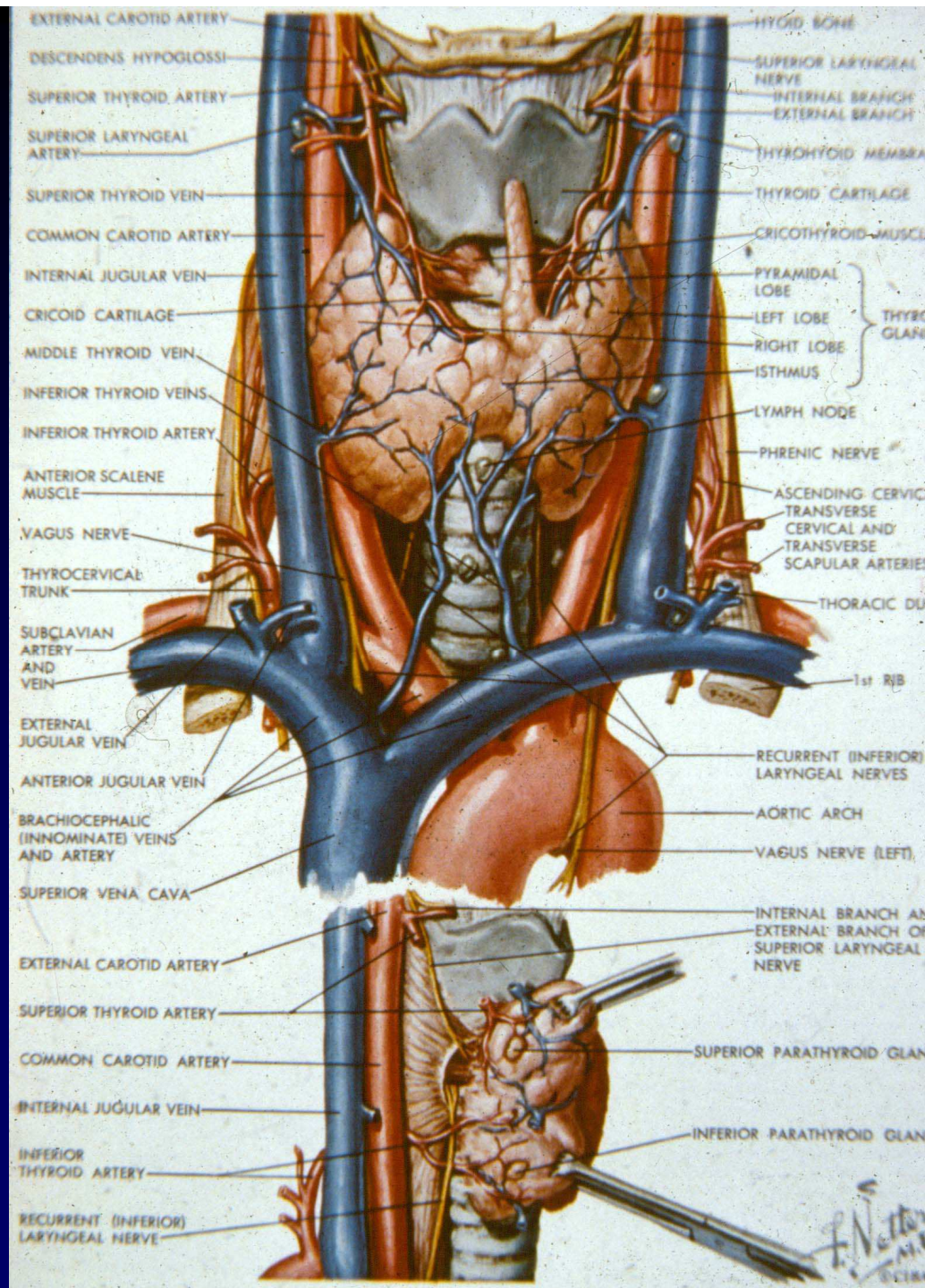
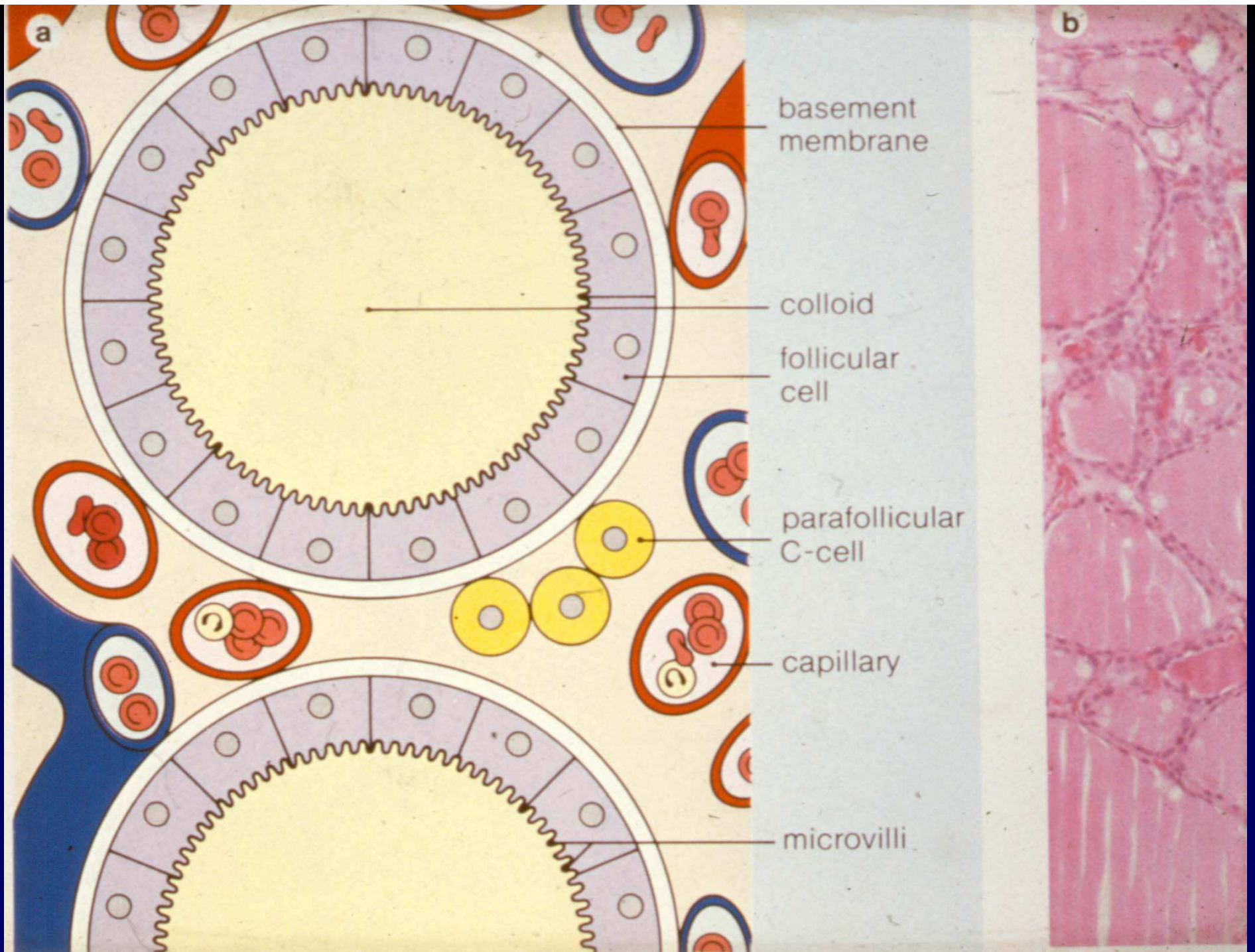
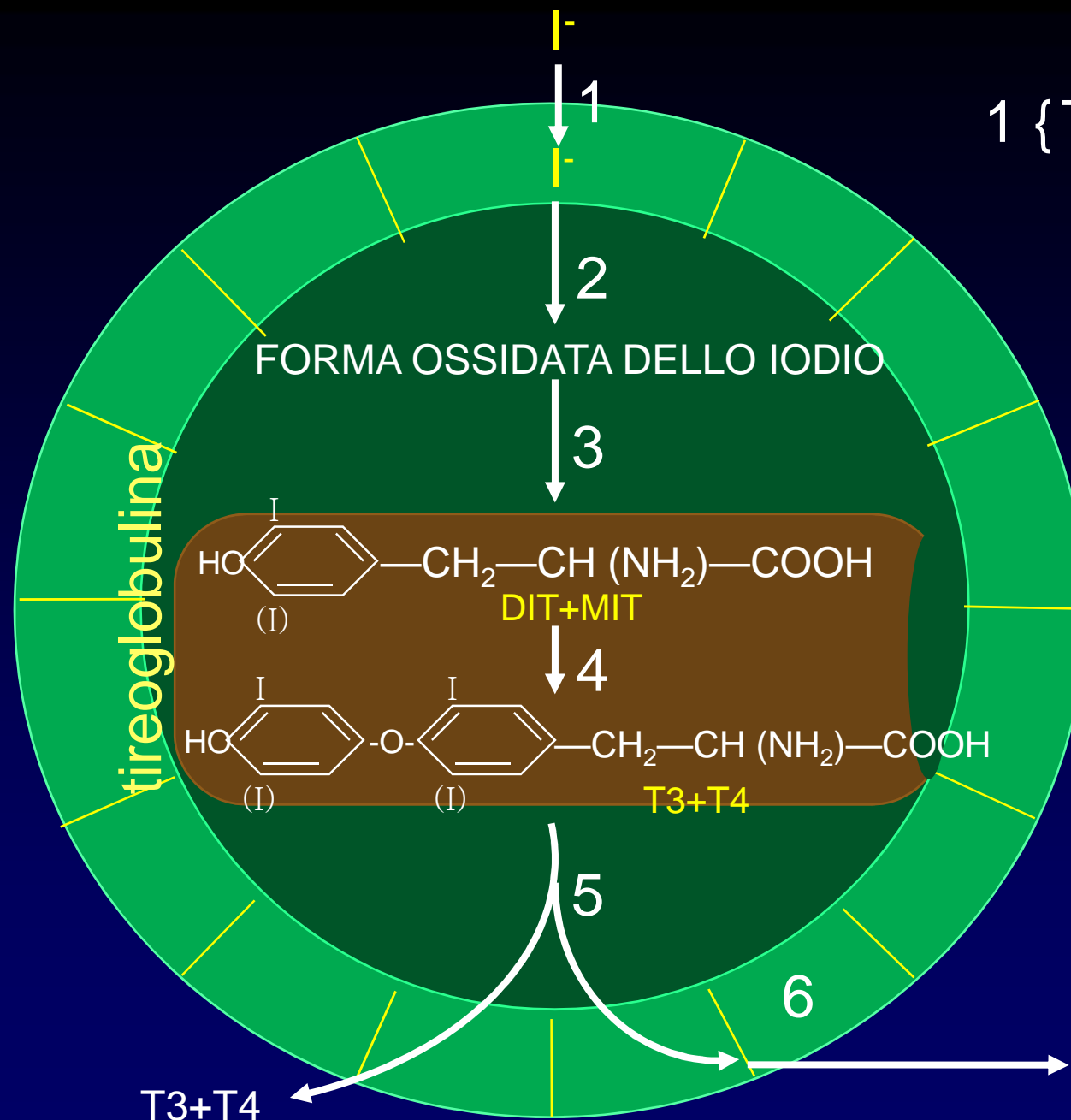
4

$HO-C_6H_2(I)_2-O-C_6H_2(I)_2-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

T3+T4

5

6

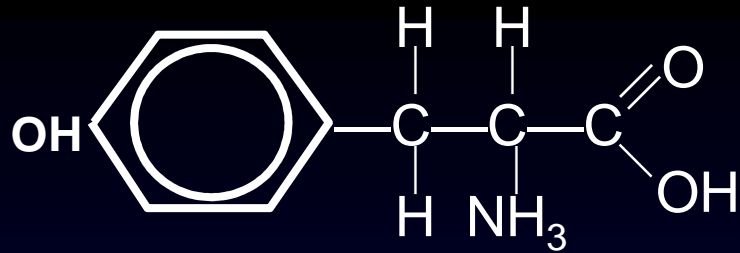
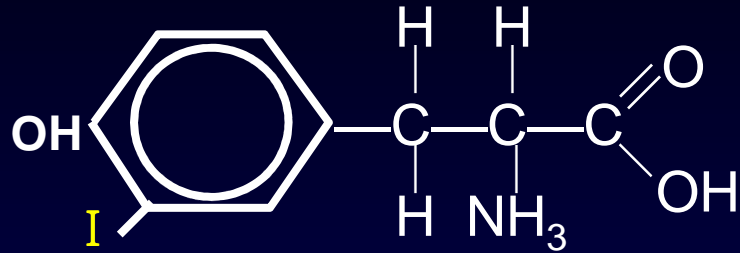
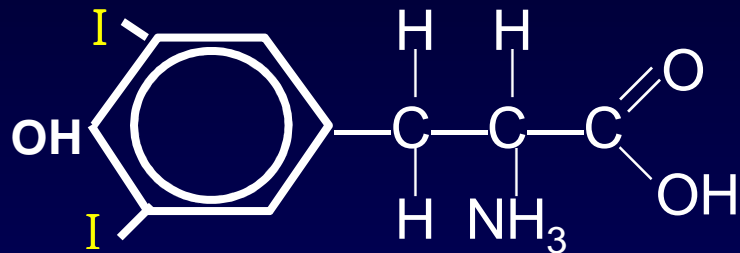
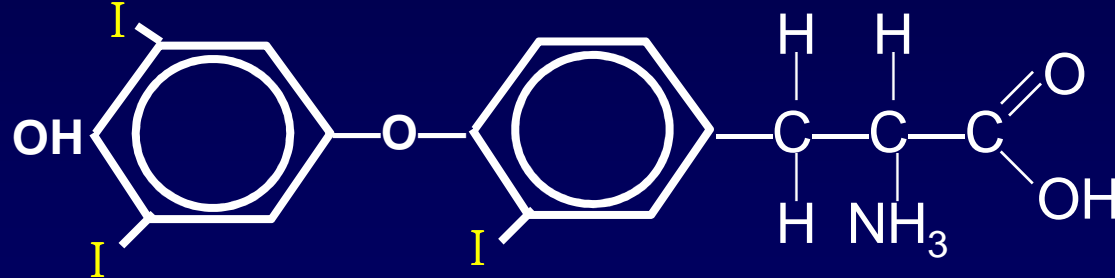
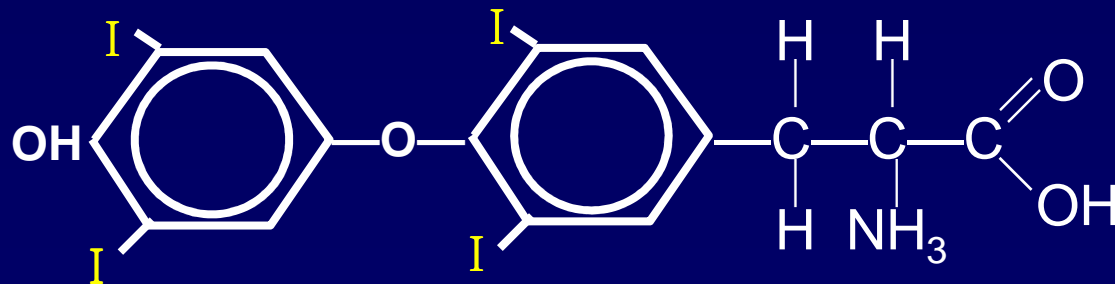
T3+T4

1 { Trasporto dello ioduro

2 { Ossidazione dello ioduro

3 { Organificazione dello iodio (+AA)

4 { Accoppiamento delle iodotirosine

5 { Proteolisi della tireoglobulina

6 { Desalogenazione delle iodotirosine

- Tirosina
- 3-Monoiodotirosina (MIT)
- 3,5-Diiodotirosina (DIT)
- 3,5,3’-Triodotironina (T3)
- 3,5,3',5' -Tetraiodotironina (T4) (TIROXINA)

Produzione giornaliera di ormoni tiroidei

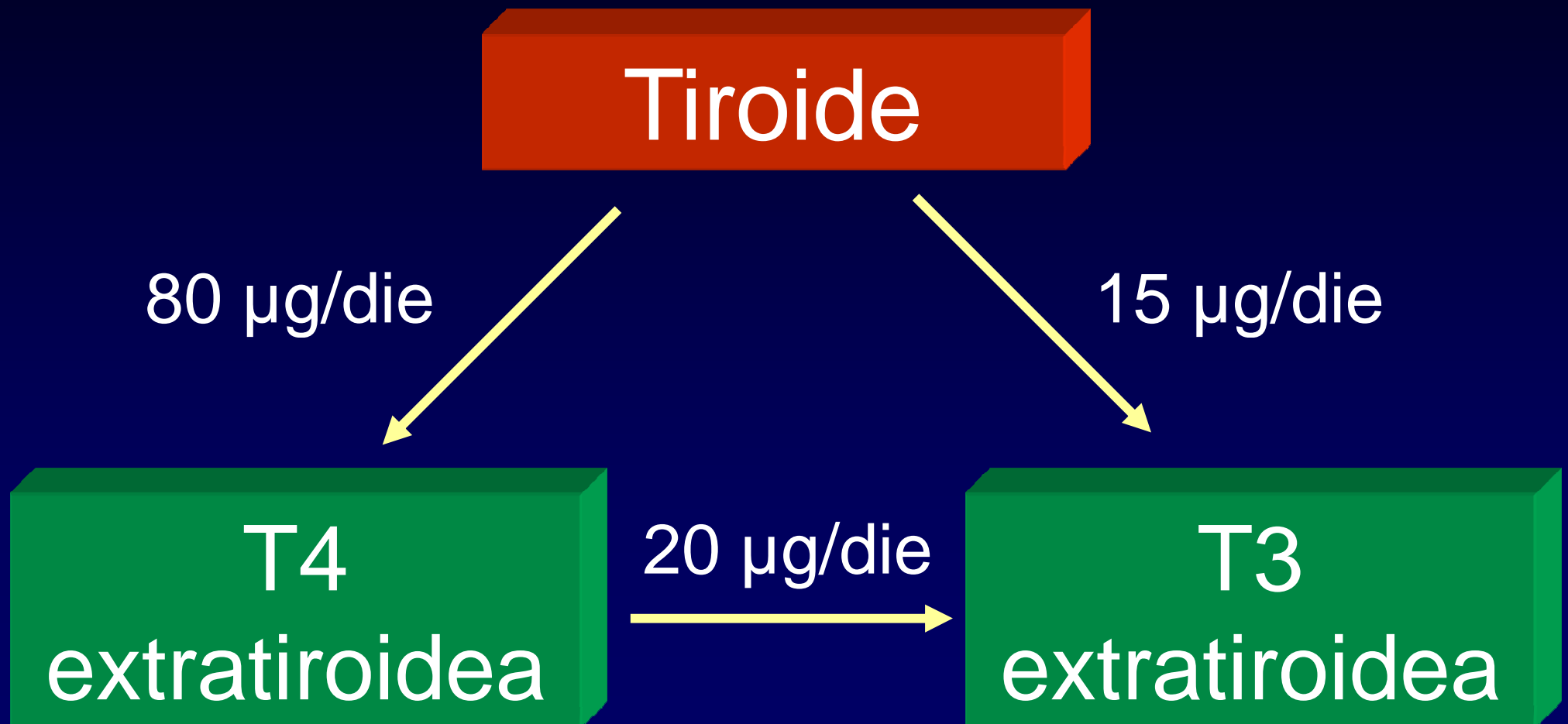
Tiroide

80 µg/die

15 µg/die

T4 extratiroidea

20 µg/die

T3 extratiroidea

Trasporto degli ormoni tiroidei

	T4	T3
TBG	++++	++
TBPA	++	+
ALB	++	+
Libera	5%	30%

extra nuclear binders

Nucleus

chromatin

DNA

T3

receptor

T3

RNA

mRNA

protein

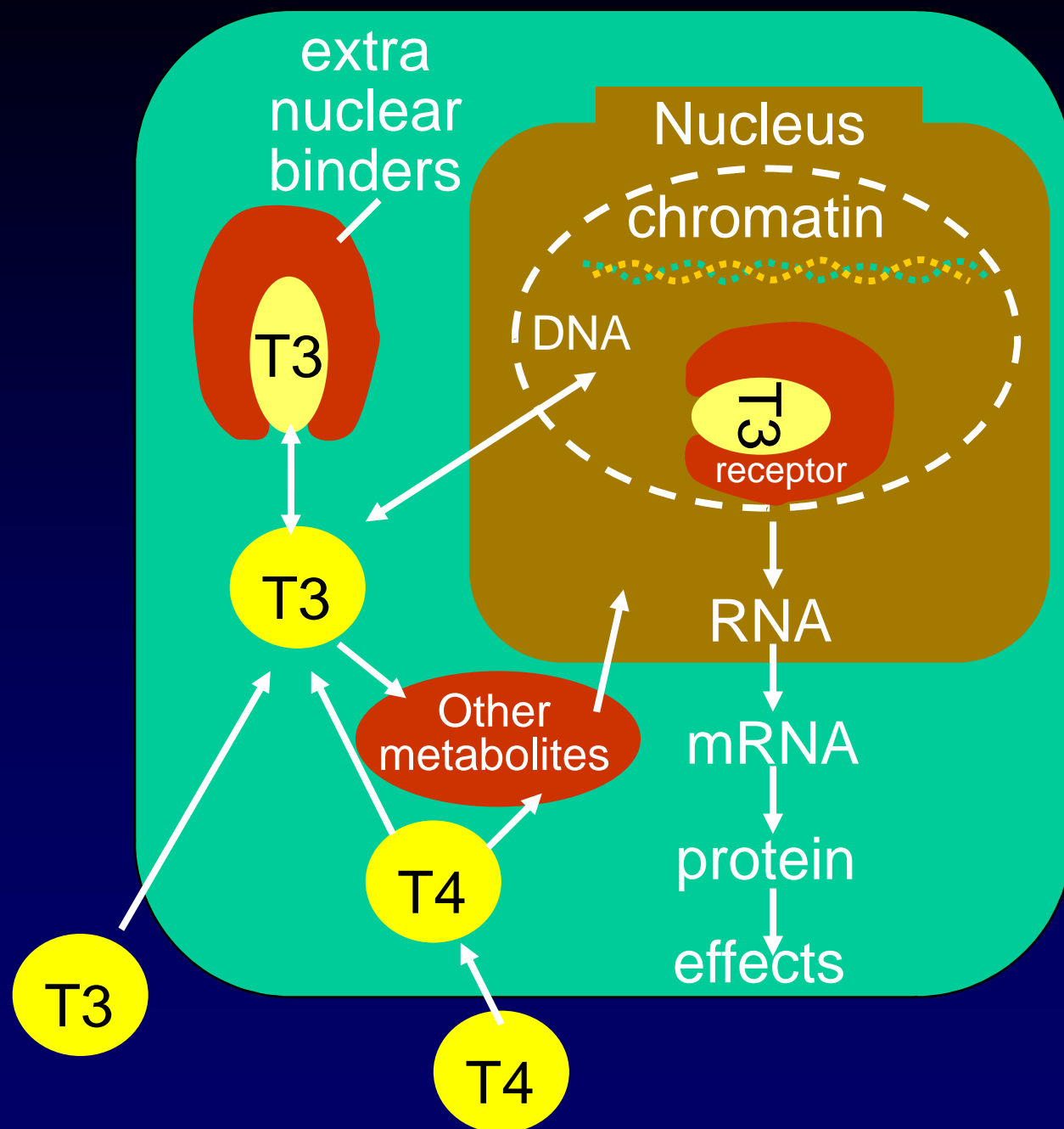
effects

Other metabolites

T3

T4

T3

T4

Azioni degli ormoni tiroidei a livello del nucleo cellulare

- Legame a recettori specifici (isoforme alfa e beta), e a sequenze di DNA che attivano e regolano l' espressione e la trascrizione dei geni

- A livello delle cellule tireotrope ipofisarie inibiscono l'espressione genica della subunità beta del TSH

Recettori degli ormoni tiroidei

Appartengono alla sottofamiglia:
Estrogeni, vitamina D

Isoforme attive:

- TRβ1: espresso in molti tessuti
- TRβ2: ipofisi anteriore e zone specifiche del cervello
- TRα1: muscolo scheletrico e cardiaco, cervello e tessuto adiposo bruno

Azioni degli ormoni tiroidei

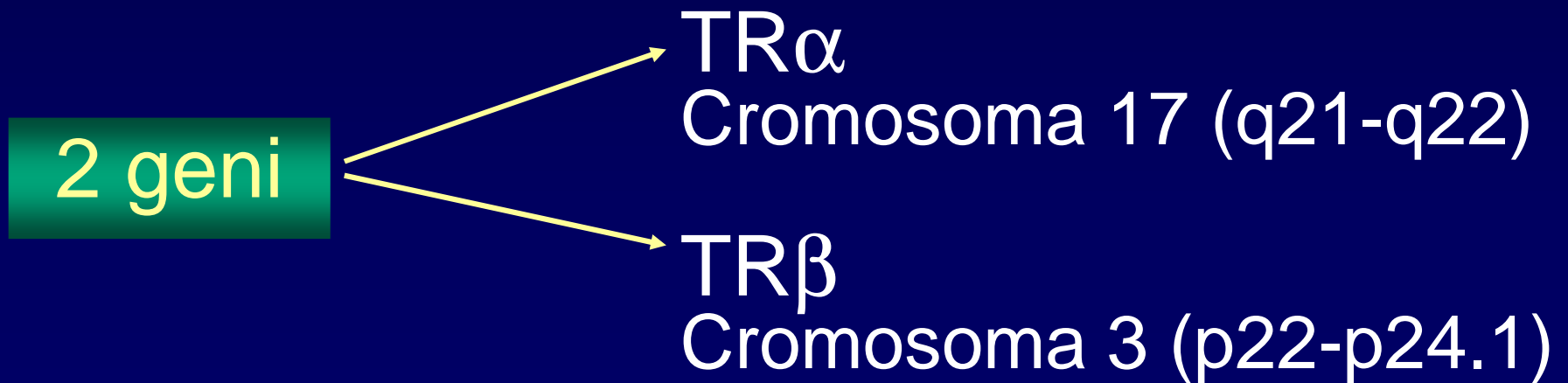
Non genomiche:

Membrana plasmatica, mitocondrio. Si svolgono nell'arco di secondi o minuti e sono mediate dal T3

Genomiche:

Si svolgono a livello del nucleo e sono mediate dai recettori per gli ormoni tiroidei (T3)

2 geni → TRα
Cromosoma 17 (q21-q22)

2 geni → TRβ
Cromosoma 3 (p22-p24.1)

Il dialogo ipofisi-tiroide

TSH

T_3- T_4

Eutiroidismo

IPOTALAMO

TRH

LOBO ANT. DELL'IPOFISI

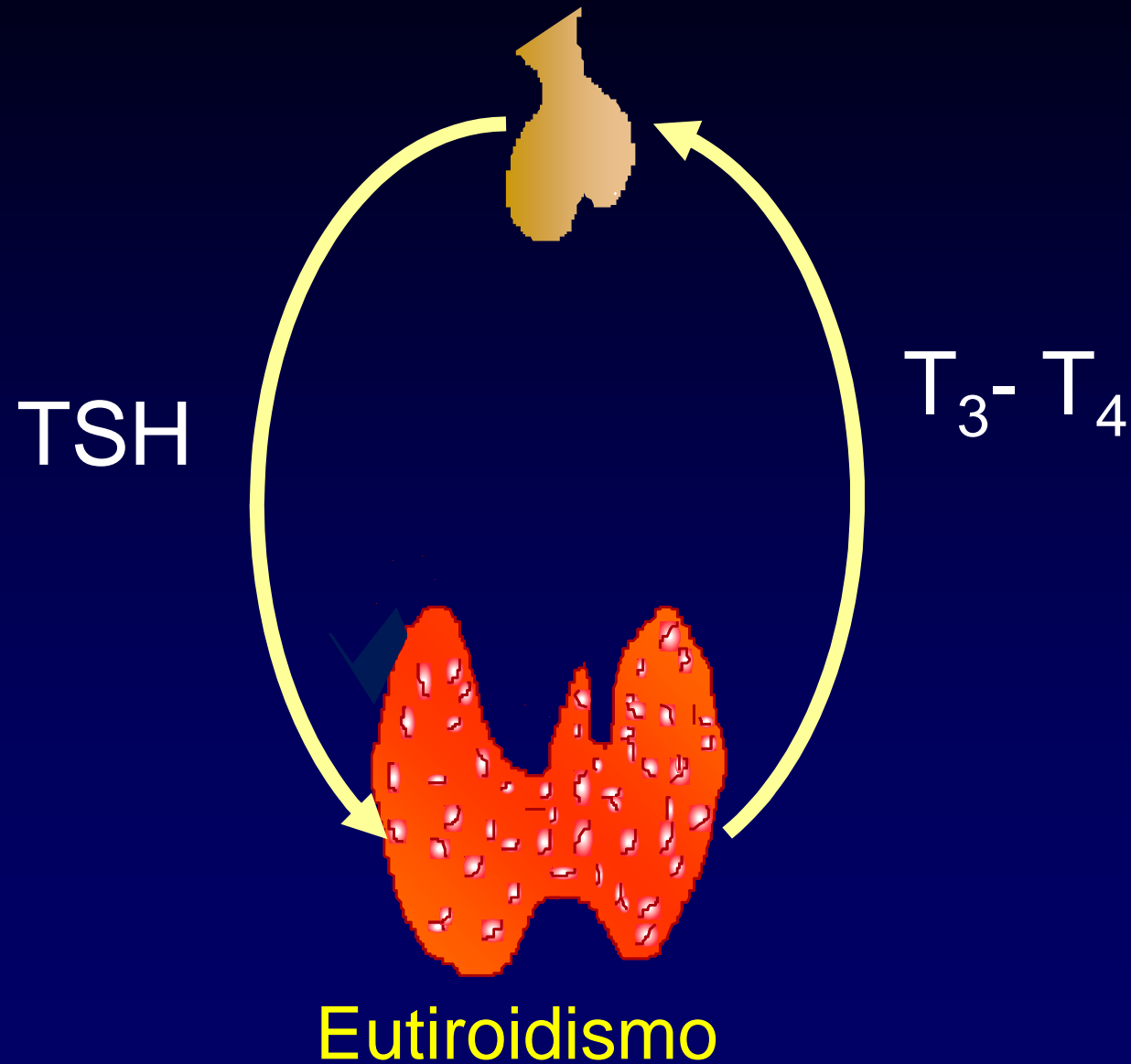
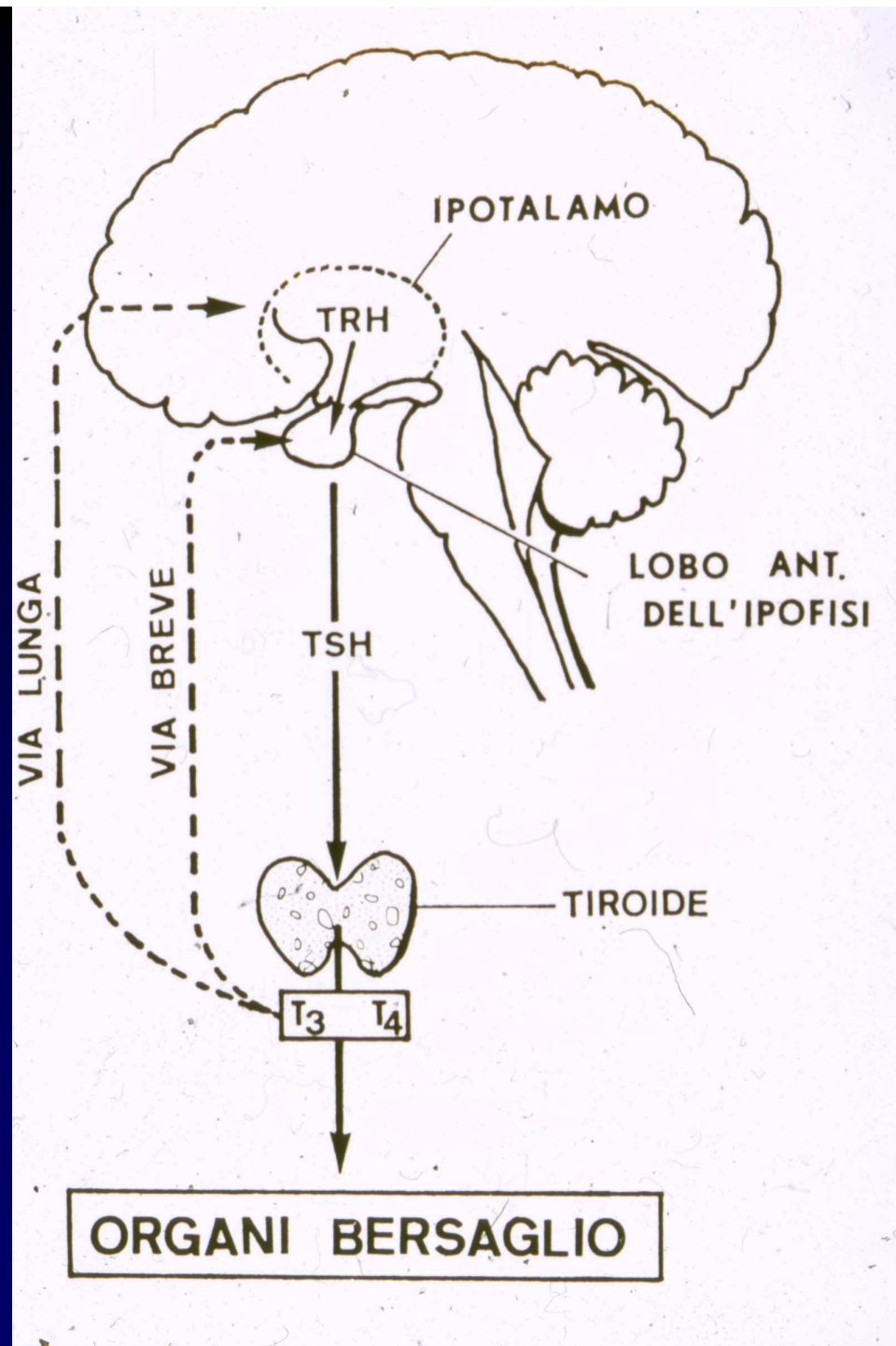
TSH

VIA LUNGA

VIA BREVE

TIROIDE

T_3 T_4

ORGANI BERSAGLIO

Azioni del TSH
(Via AMP-ciclico)

- ↑ sintesi e secrezione di T3 e T4

- ↑ la sintesi di acidi nucleici e di proteine (soprattutto la tireoglobulina) nella tiroide

- ipertrofia e iperplasia della tiroide

Azione degli ormoni tiroidei

Attivazione della trascrizione genica (proteine, enzimi, ormoni, substrati, vitamine, etc.)

- Sviluppo fetale
- Consumo di O_2 e termogenesi (mRNA per ATPasi Na/K dipendente)
- Apparato cardiovascolare: effetto cronotropo e inotropo (↑recettori β-adrenergici, ↑della miosina)
- Lipolisi e lipogenesi
- Emopoiesi
- Osso e muscolo (aumento del turnover)
- Apparato respiratorio
- Sistema endocrino (PRL, GH, gonadotropine, clearance di ormoni e farmaci)

Esplorazione funzionale della tiroide

Dosaggi ematochimici: ormoni tiroidei liberi circolanti, TSH (eventualmente anche dopo stimolo con TRH), anticorpi (Ab)-TPO e -TG, anticorpi anti-recettore TSH (TSHR-Ab o TR-Ab), tireoglobulina

Indagini strumentali: ecotomografia, scintigrafia, Rx collo, TAC, esame citologico con agoaspirato

Gozzo

Definizione

Aumento di volume della tiroide di almeno 2 volte la norma

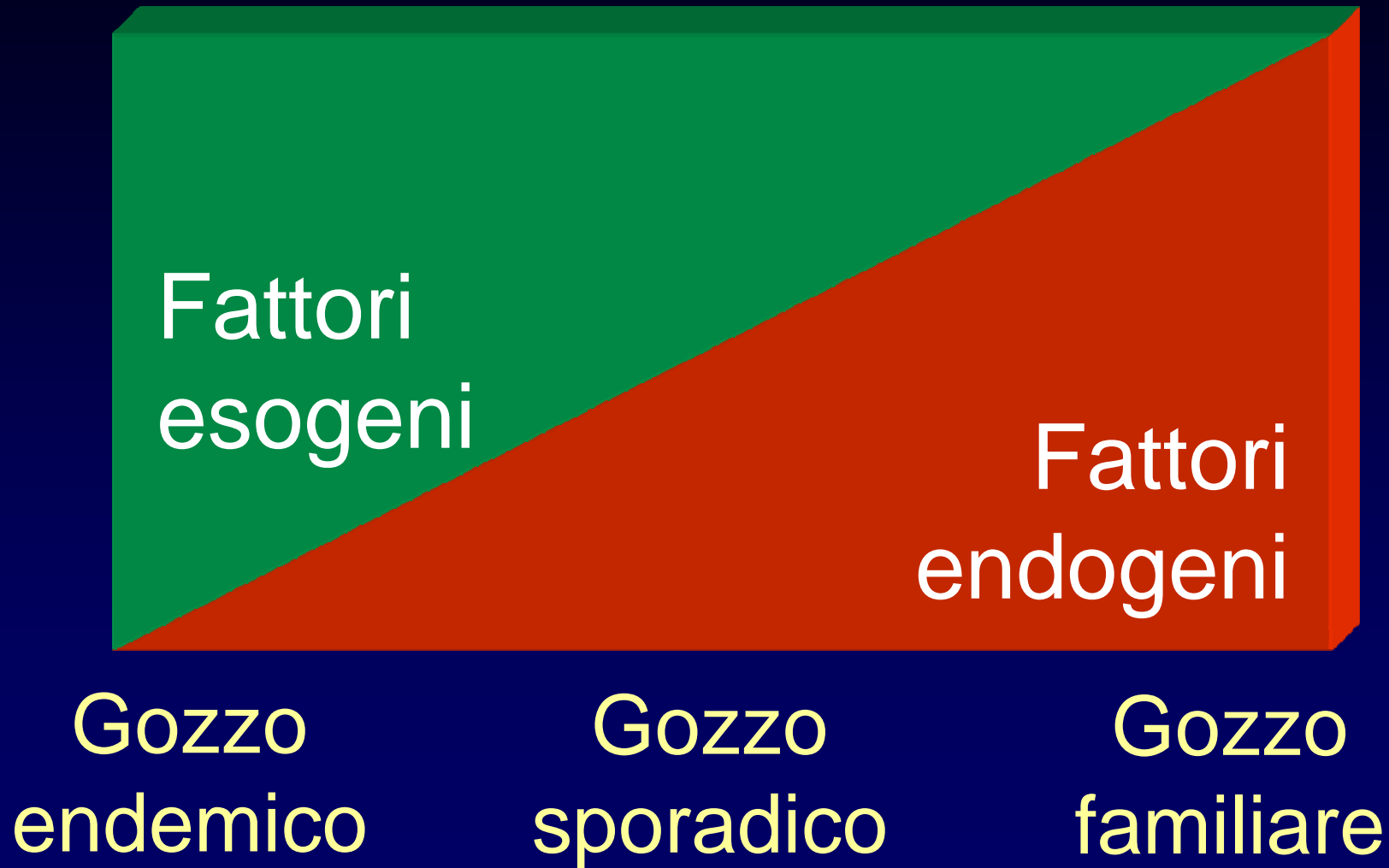
Patogenesi del gozzo

Fattori esogeni

Fattori endogeni

Gozzo endemico

Gozzo sporadico

Gozzo familiare

Gozzo endemico

- Interessa prevalentemente regioni montane (Ande, Alpi, etc.) ma anche alcune aree non montane (Africa centrale, Brasile, Olanda), quasi sempre caratterizzate da carenza alimentare di iodio.
- In alcune località è interessato circa il 100% della popolazione già in età infantile (Messico, Nepal)
- Il fenomeno può interessare anche gli animali

Disordini da carenza iodica

Feto: aborto, natimortalità, anomalie congenite
mortalità perinatale, cretinismo

Neonato: ipotiroidismo neonatale,
gozzo neonatale

Adolescente: gozzo, ipotiroidismo giovanile,
ritardo mentale,
difetti neuropsichici minori,
ritardo di accrescimento

Adulto: gozzo e sue complicanze, ipotiroidismo,
deficit intellettivo

Gozzo endemico

Patogenesi

carenza di iodio → riduzione T4 → aumento TSH

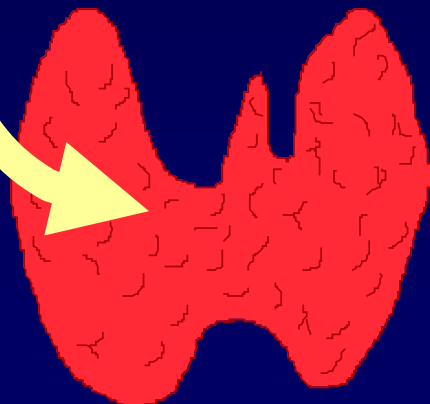
→ aumento relativo T3

→ stimolazione trofica:
- iperplasia diffusa
- iperplasia focale
- aree necrotiche ed emorragiche

Apporto iodico normale

ipofisi

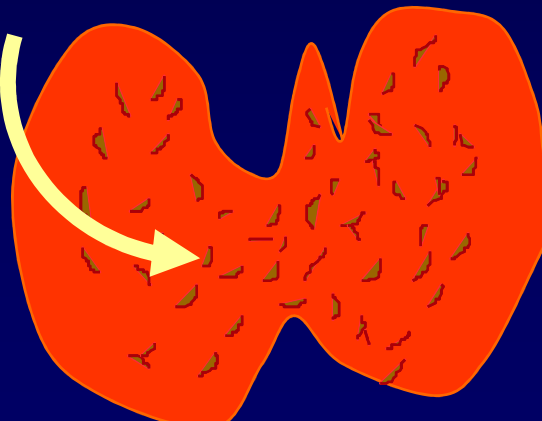
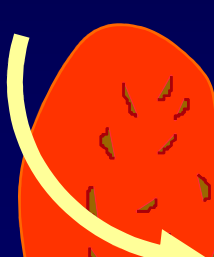
TSH

iodio

normale produzione
di ormoni tiroidei

Apporto iodico ridotto

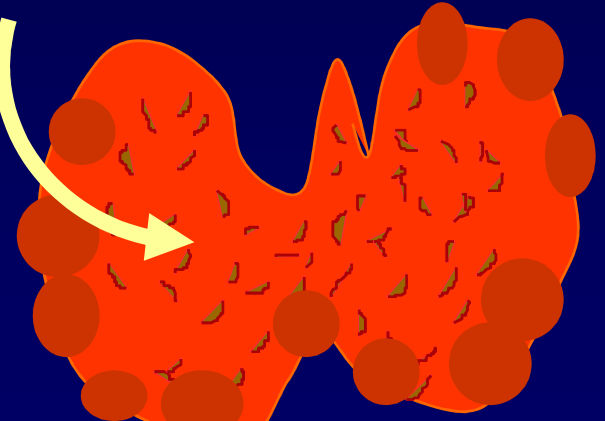
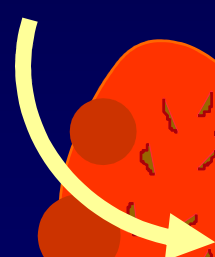
ipofisi

TSH

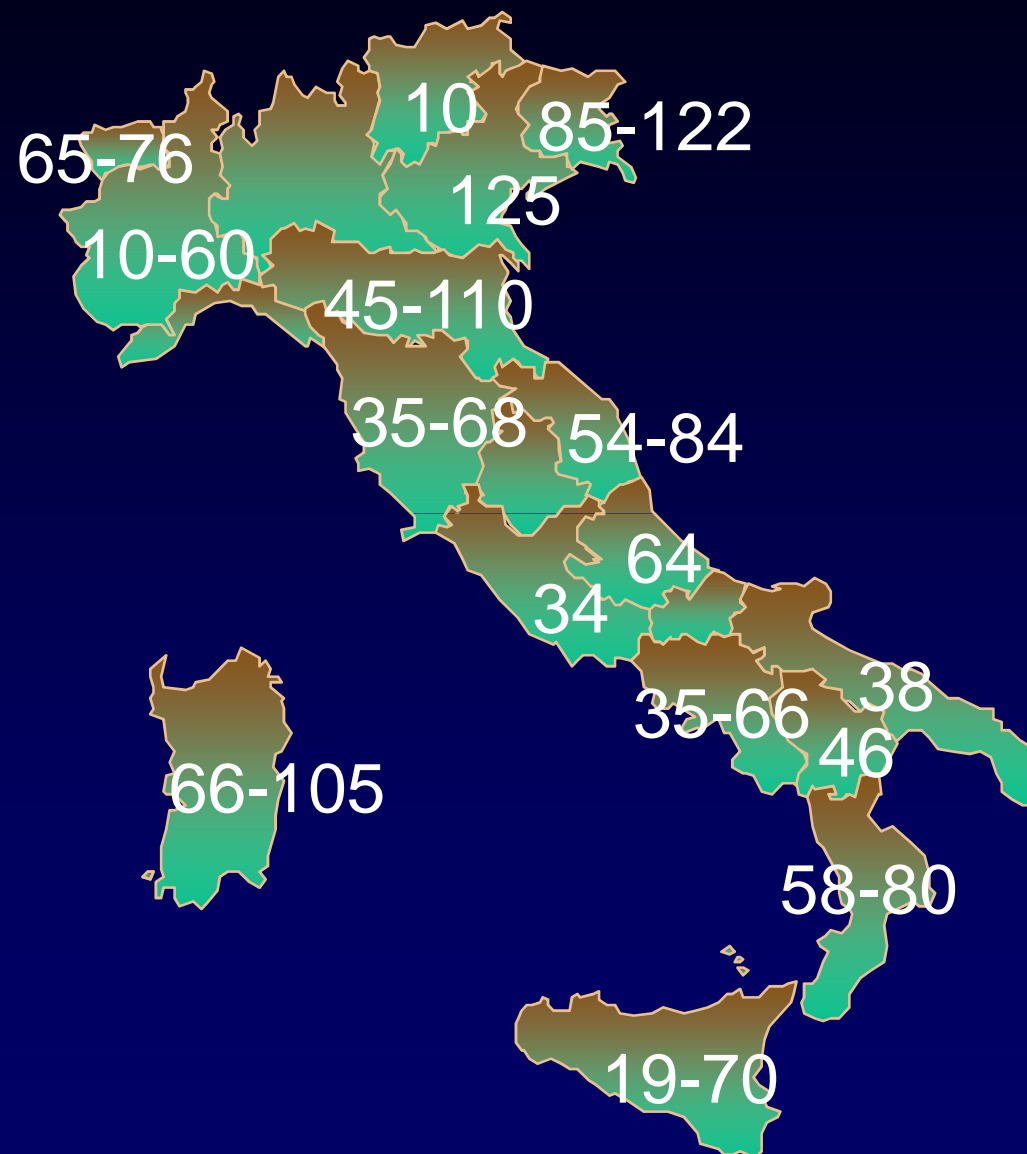
iodio

ridotta produzione
di ormoni tiroidei

ipofisi

TSH

iodio

normale produzione
di ormoni tiroidei

ESCREZIONE URINARIA DI IODIO IN ITALIA (µg per mg di creatinina)

AREE ENDEMICHE EXTRAURBANE

Gozzo sporadico
Patogenesi

Presenza di uno stimolo prolungato all'iperplasia ghiandolare

- deficit di iodio (anche intermittente)
- gozzigeni
- deficit enzimatici
- sostanze ad azione growth-factor diverse dal TSH
  - immunoglobuline
  - altre sostanze

Cause di gozzo

- da deficit di iodio
- da gozzigeni
- da deficit enzimatici
- da tiroidite di Hashimoto
- da tiroidite subacuta
- neoplastico

Gozzo (o struma): classificazione

Classificazione epidemiologico-patogenetica

- Endemico (>10% della popolazione)
- Familiare
- Sporadico

Classificazione clinico-funzionale

- Eutiroidismo (gozzo semplice)
- Ipotiroidismo
- Tossico (autonomia funzionale, TSH soppresso)
- Pre-tossico (autonomia funzionale, TSH basso, dosabile)

Classificazione clinico-morfologica

- Multinodulare
- Uninodulare

Gozzo sporadico

- semplice o (multi)nodulare
- prevalenza molto variabile ma comunque superiore al 5%
- predilige il sesso femminile

Gozzo

Aspetti anatomo-patologici

- inizialmente iperplasia diffusa
- tendenza all'evoluzione nodulare (con noduli iper- e ipo-funzionanti)
- in fase avanzata fenomeni di degenerazione cistica, emorragia, fibrosi, calcificazioni

Complicanze del gozzo

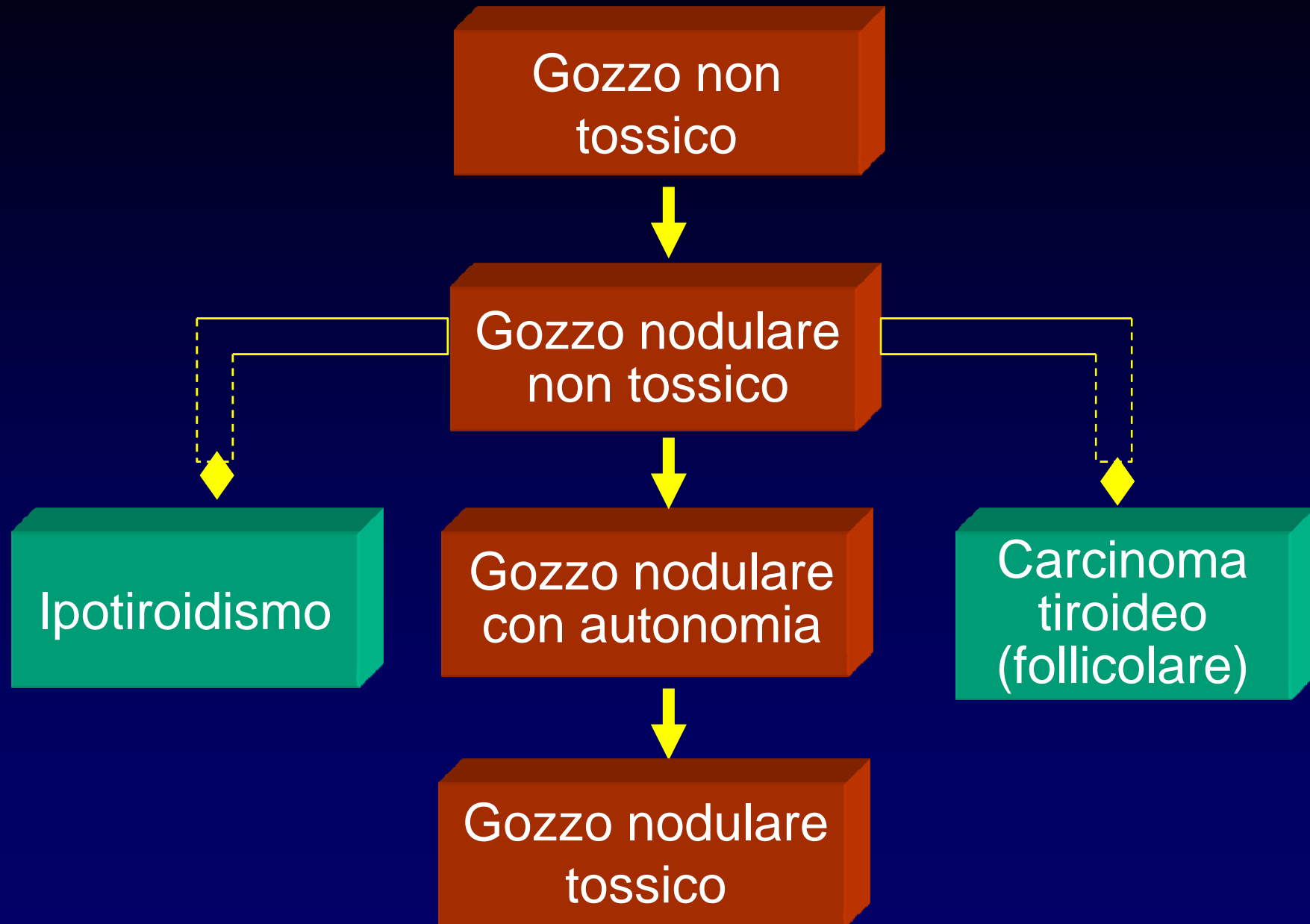
Gozzo non tossico

Gozzo nodulare non tossico

Ipotiroidismo

Gozzo nodulare con autonomia

Carcinoma tiroideo (follicolare)

Gozzo nodulare tossico

GOZZO NON TOSSICO SPORADICO
Evoluzione morfo-funzionale

Eterogeneità funzionale dei tireociti con sviluppo di cloni relativamente autonomi.

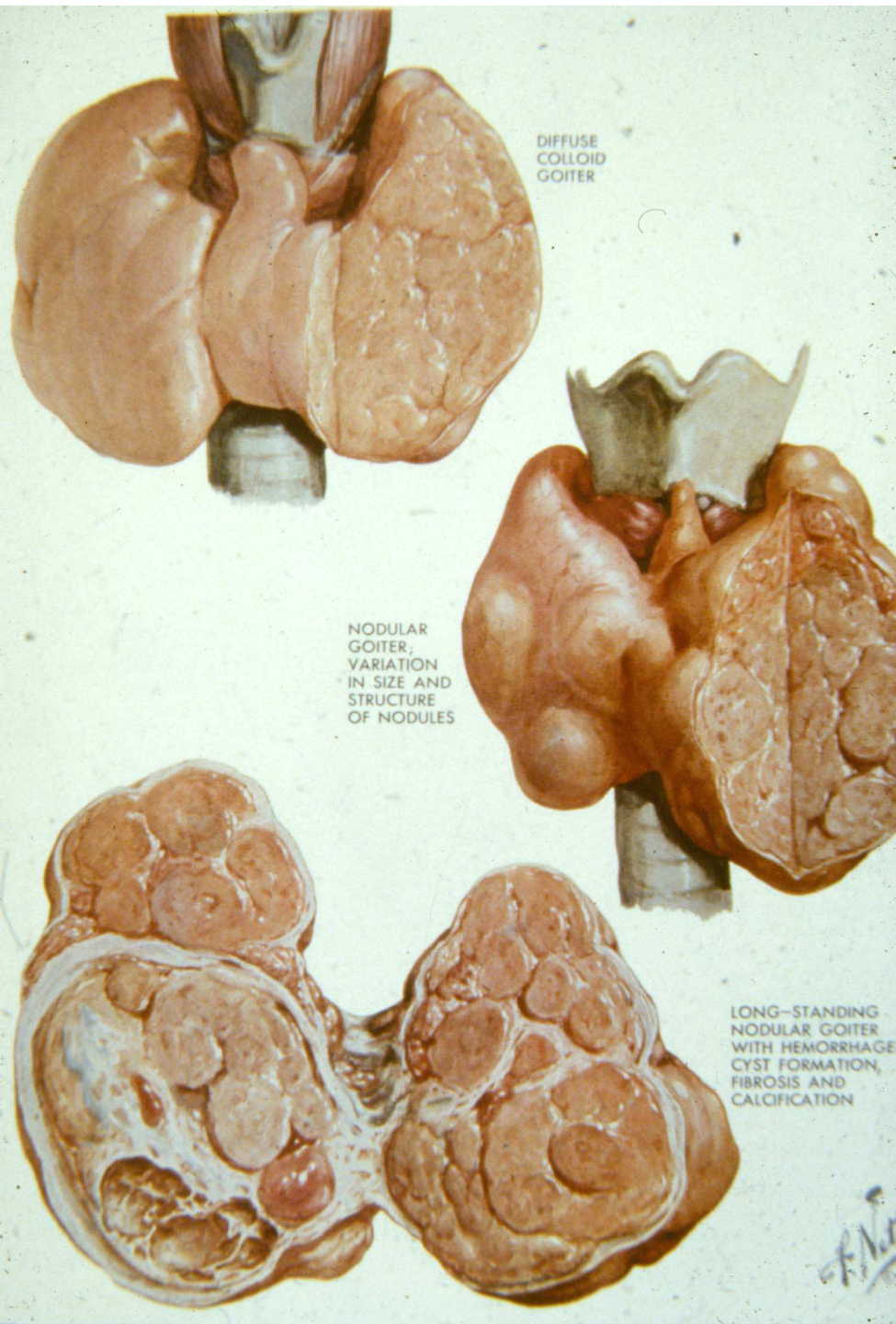
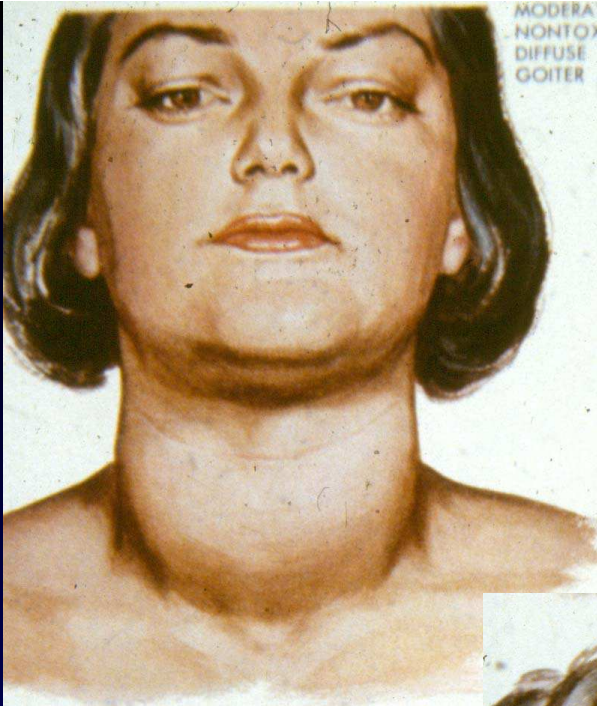
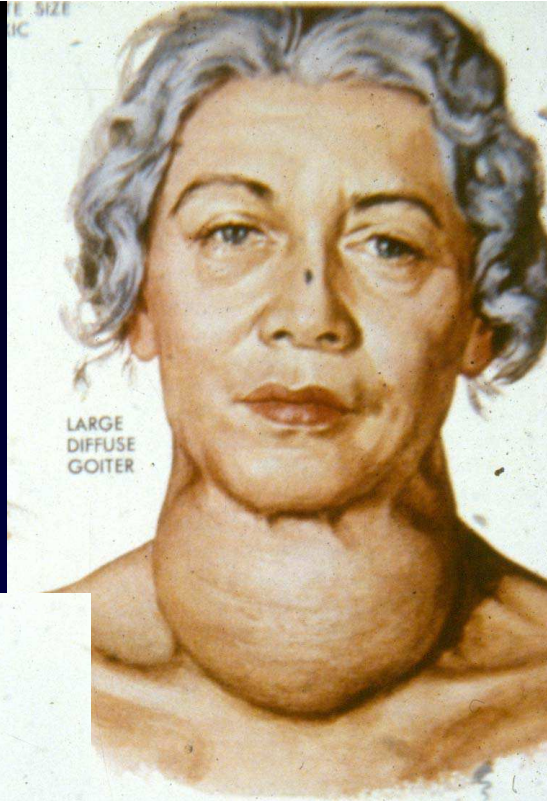
Frequente evoluzione verso
forme autonome

↓

Ipertiroidismo

DIFFUSE
COLLOID
GOITER

NODULAR
GOITER;
VARIATION
IN SIZE AND
STRUCTURE
OF NODULES

LONG-STANDING
NODULAR GOITER
WITH HEMORRHAGES,
CYST FORMATION,
FIBROSIS AND
CALCIFICATION

MODERA
NONTOX
DIFFUSE
GOITER

LARGE
DIFFUSE
GOITER

NODULAR
GOITERS

Tracheal
Deviation

Calcification

Trachea

Enlarged Thyroid with Tracheal Deviation and Ca++

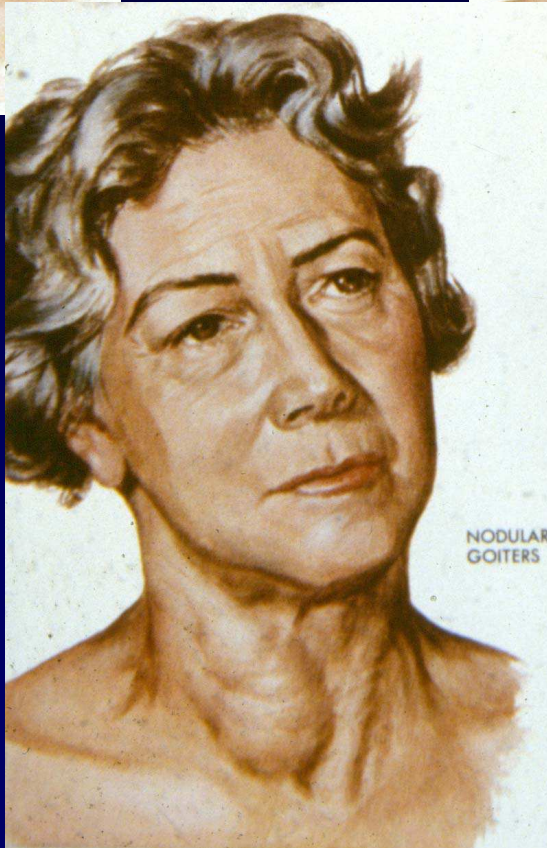
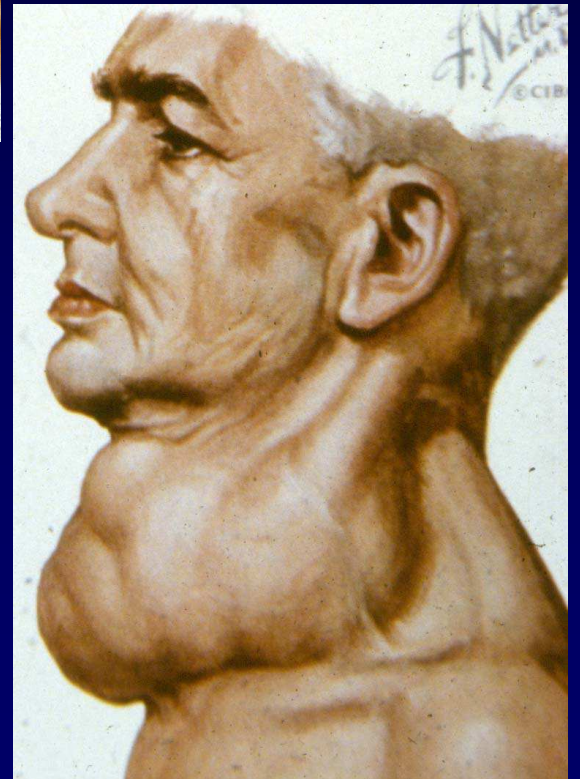
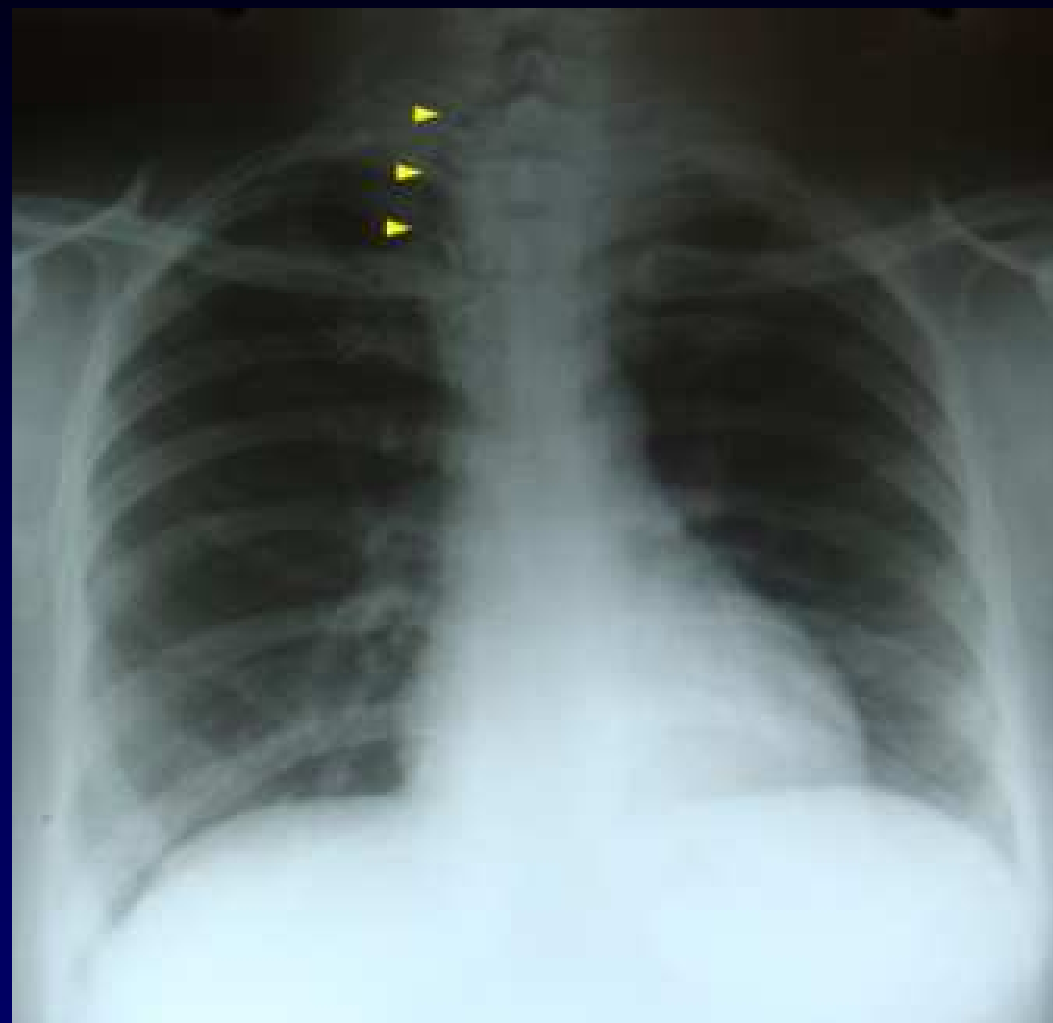
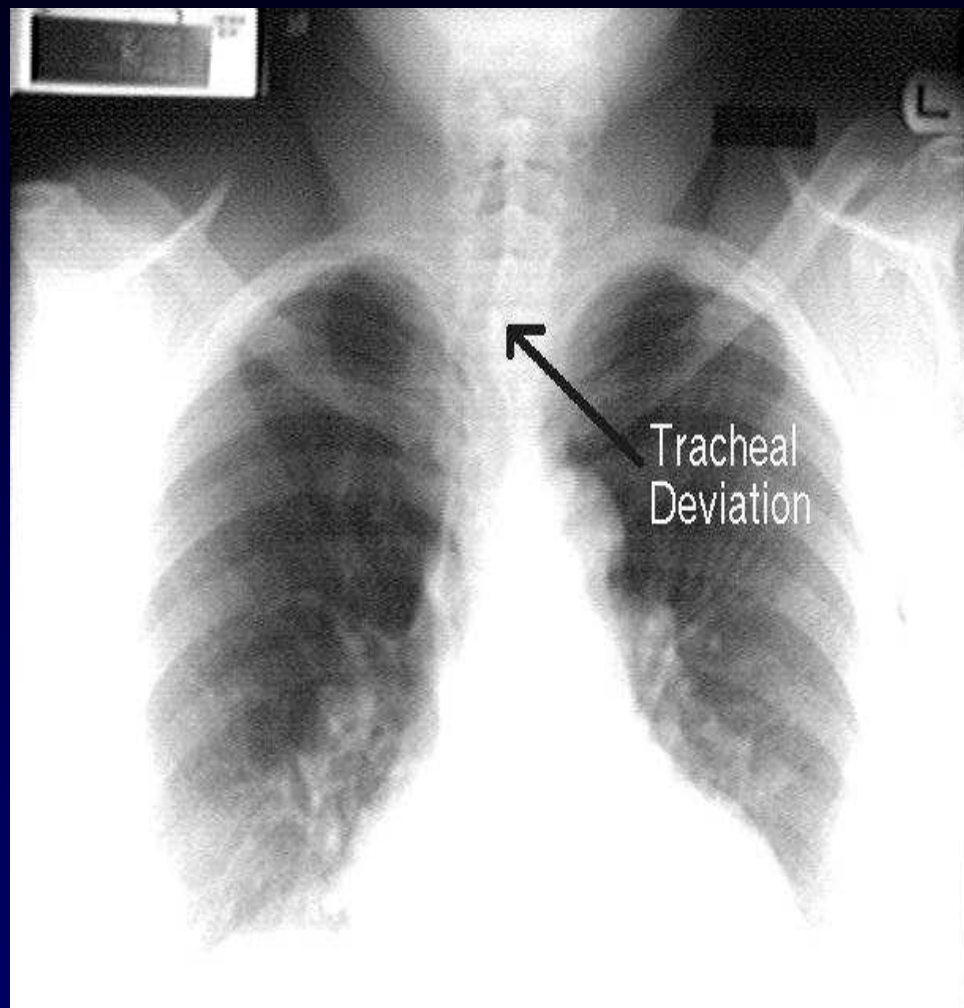
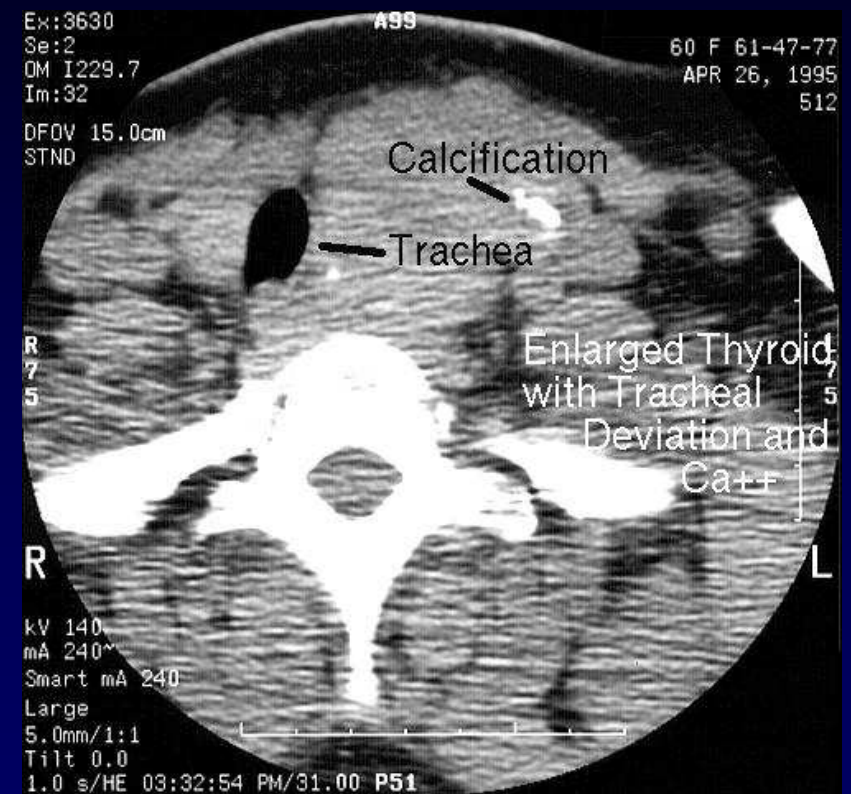
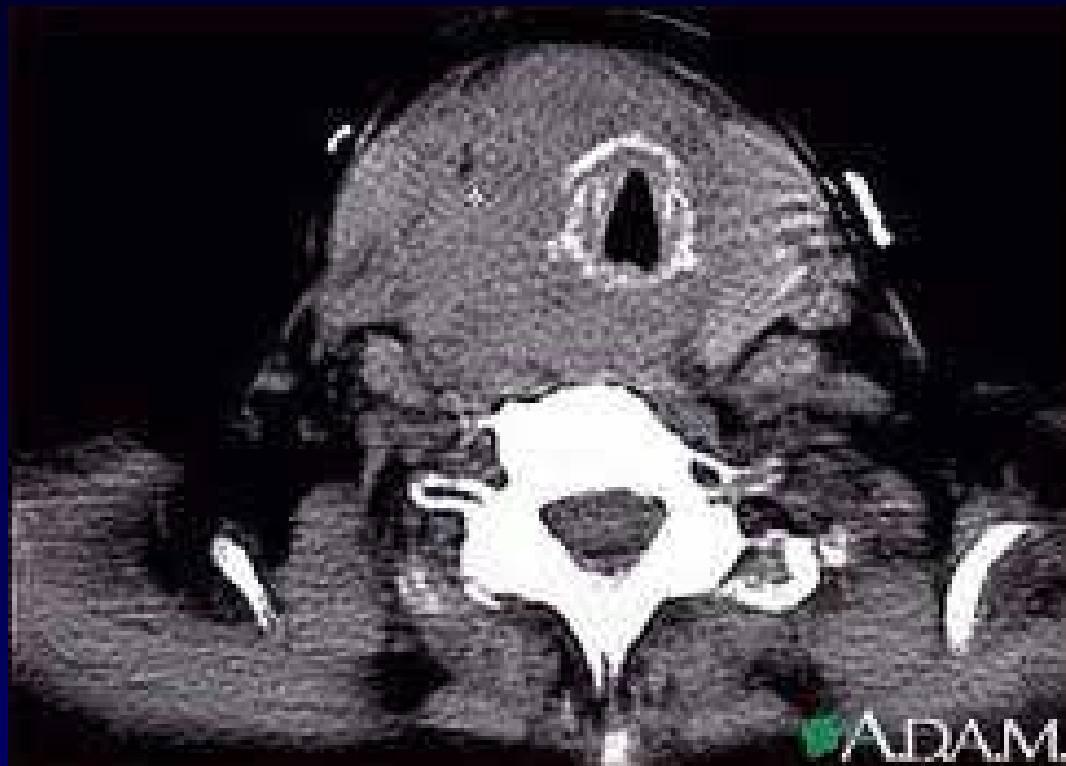
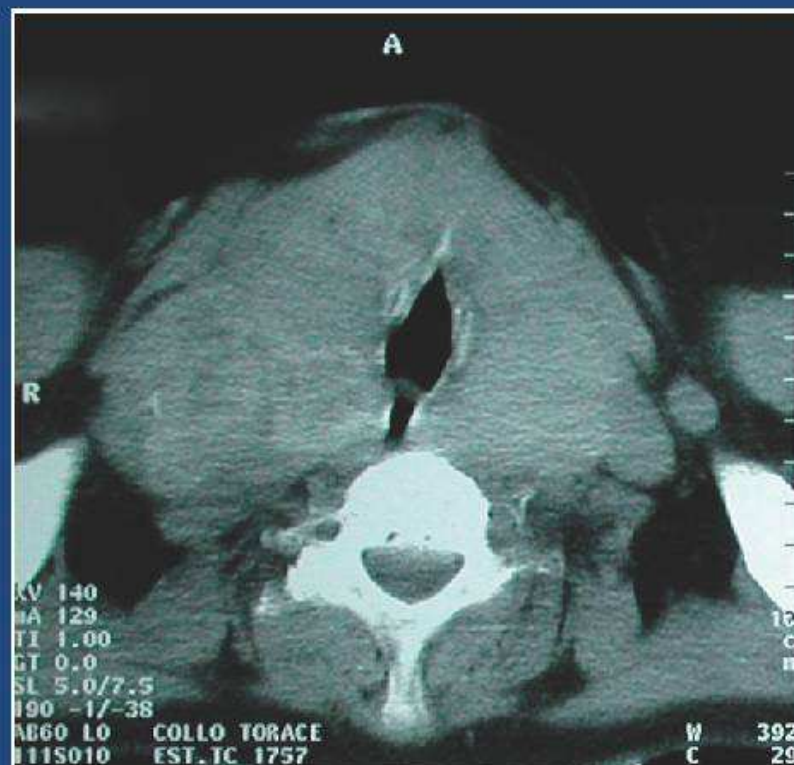
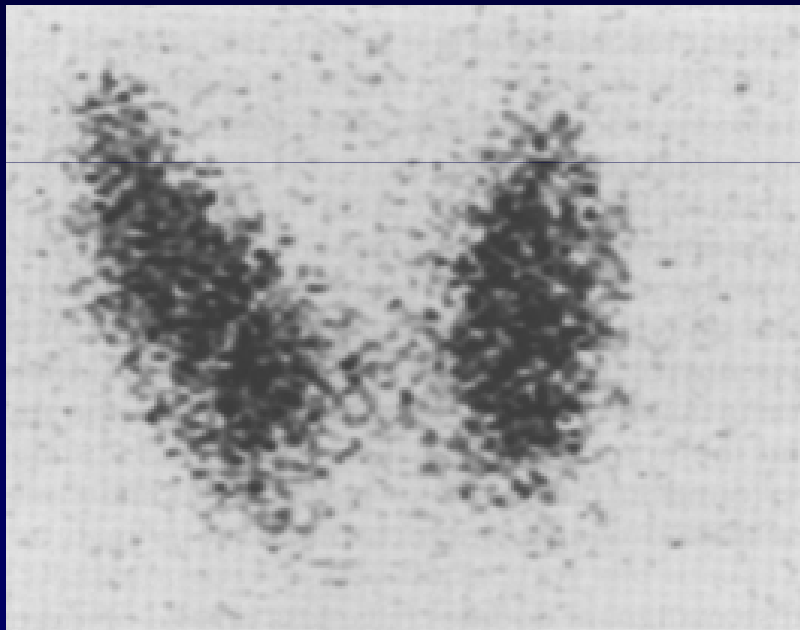
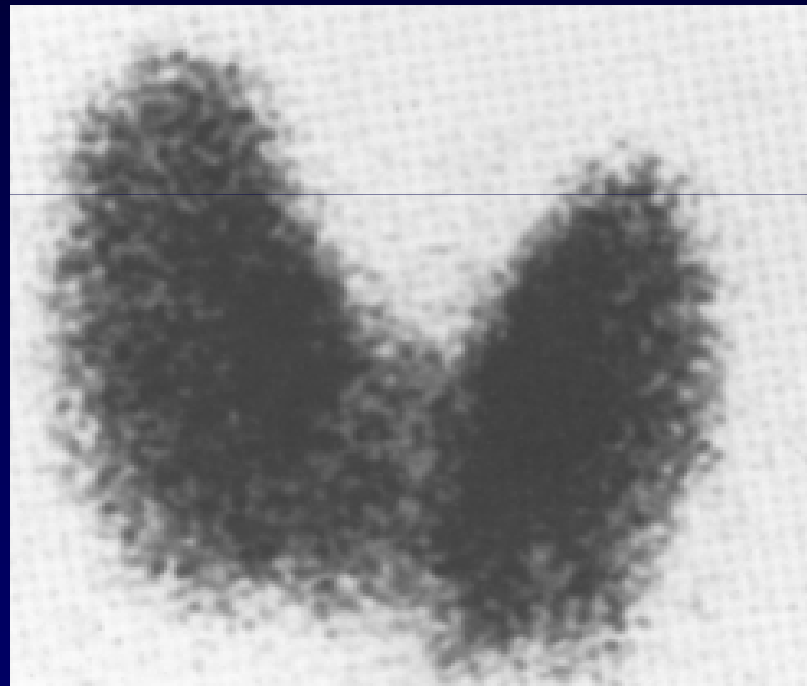



Fig. 3.3. TC del collo che evidenzia un gozzo di grandi dimensioni, con fenomeni compressivi sulla trachea.

Tireoscintigrafia

Tiroide normale

Gozzo diffuso

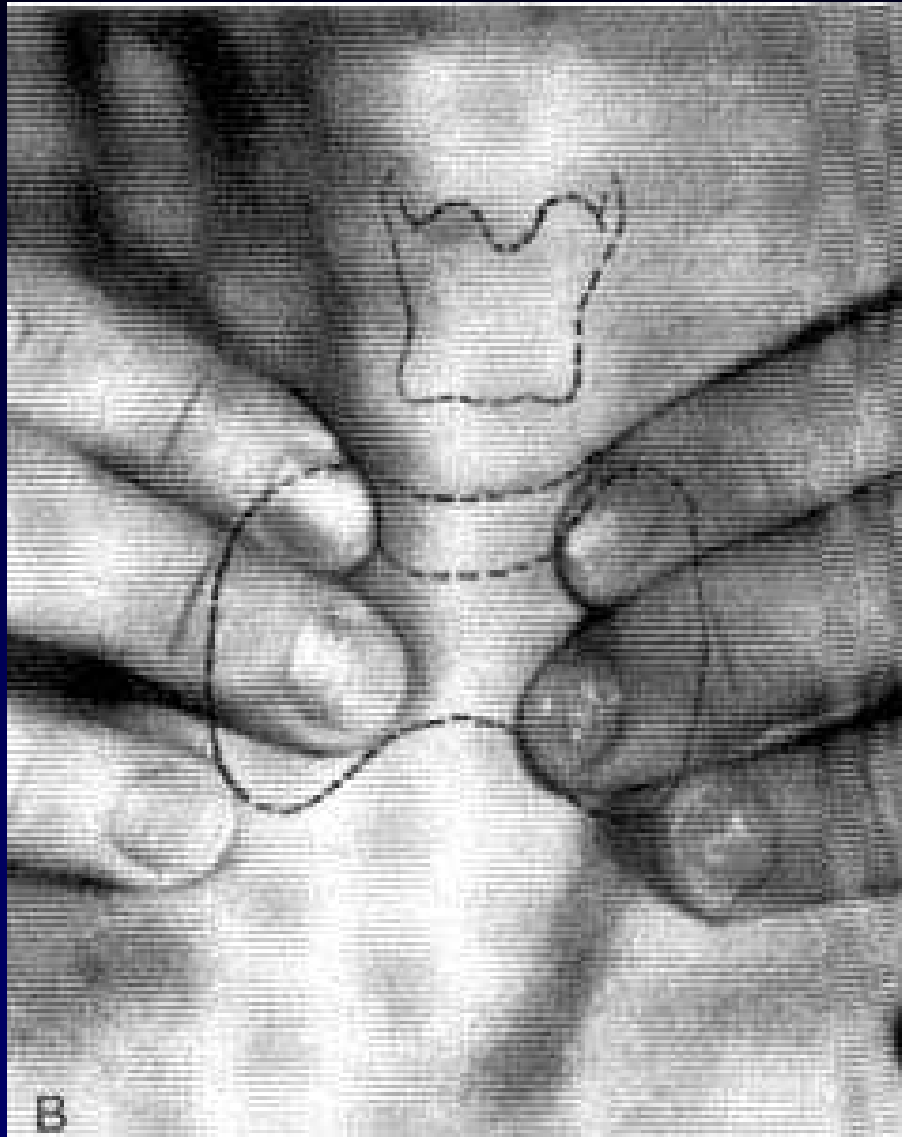
Nodulo tiroideo

- Cisti
- Fenomeni iperplastici
- Infiammazioni (tiroidite)
- Tumori benigni (adenomi)
- Tumori maligni

Nodulo della tiroide

- Prevalenza alla palpazione 2-5%
- Prevalenza all’ecografia: 20-50% adulti
- La prevalenza aumenta con l’età
- Più comune nelle donne
- Tumori maligni: circa 5%

Palpazione della tiroide

B

PREVALENZA DI NODULI TIROIDEI

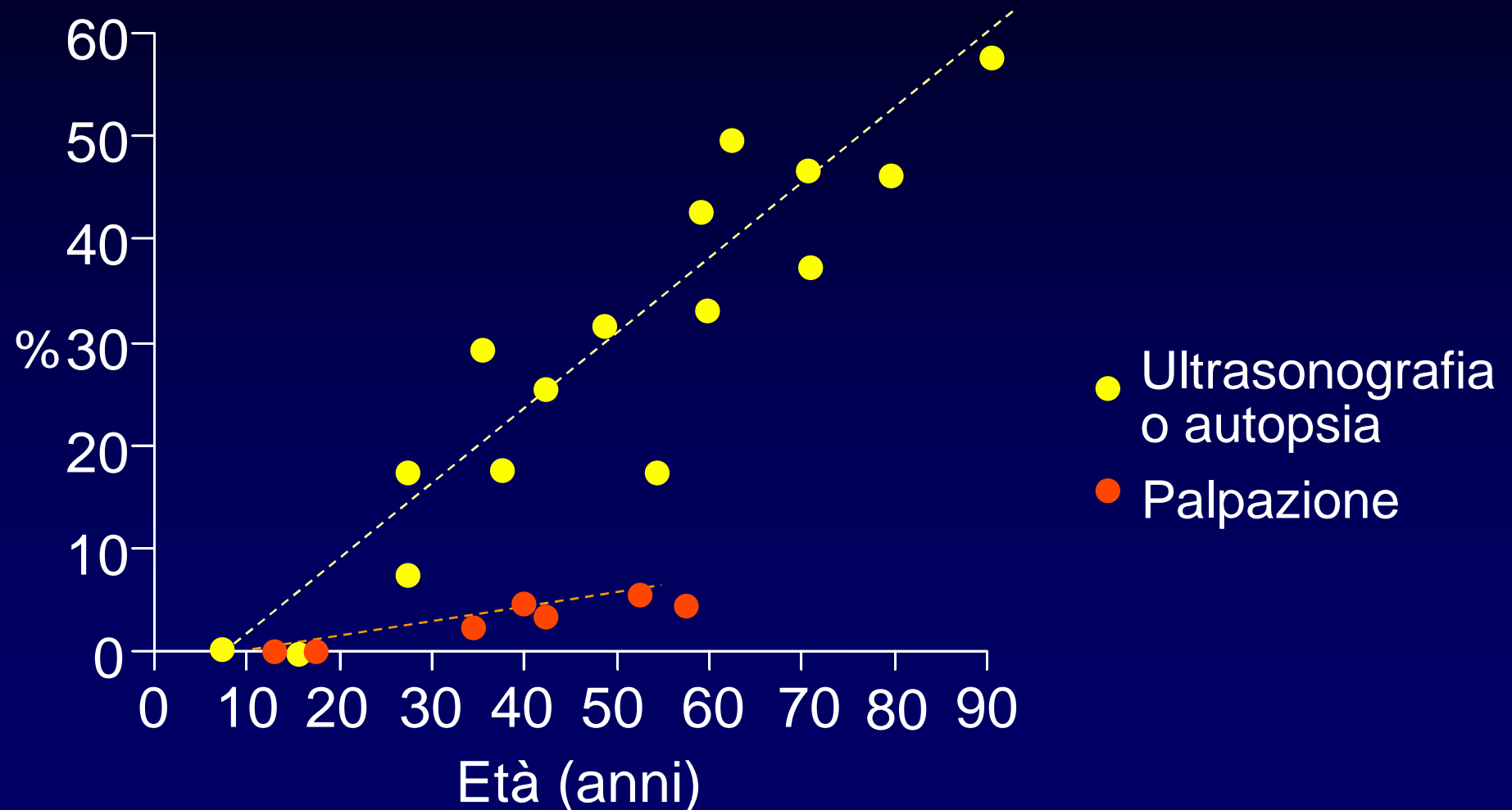
(Dati ottenuti da vari studi internazionali)

60
50
40
% 30
20
10
0

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90

Età (anni)

Ultrasonografia o autopsia

Palpazione

Nodulo tiroideo

Strumenti diagnostici

- Laboratorio (TSH + FT4,FT3 + AbTPO)
- Ecografia collo
- Scintigrafia tiroidea
- Agospirato per esame citologico
- Rx collo baritato, TAC, tracheoscopia

Nodulo tiroideo

↓

Dosaggio TSH, FT4, FT3
Ecografia collo

Ipertiroidismo	Eutiroidismo	Ipotiroidismo
↓	↓	↓
scintigrafia	es. citologico	anticorpi anti-TPO ↑
↓		↓
nodulo autonomo		tiroidite probabile (es. citologico)
↓		
raramente maligno (no es.citologico)		

Nodulo tiroideo

Diagnosi differenziale di masse del collo

Masse sulla linea mediana

- istmo della tiroide, lobo piramidale
- cisti del dotto tireoglosso
- linfonodi pretracheali

Masse laterali

- lobi della tiroide e lesioni intratiroidee
- linfoadenopatia cervicale anteriore
- cisti degli archi brachiali
- aneurisma arterioso
- tumore dei glomi carotidei
- masse delle paratiroidi

Nodulo tiroideo - Ecografia

Conferma della presenza un nodulo tiroideo

Ricerca di altri eventuali noduli

Definizione delle dimensioni e delle caratteristiche del/dei noduli

Nodulo tiroideo - Ecografia

L'esame ecografico può evidenziare:

- Lesioni cistiche di almeno 2 mm di diametro
- Lesioni solide di almeno 3-4 mm di diametro

Noduli solidi, misti, cistici (liquidi)

Noduli piccoli (<1 cm), medi (1-3), grandi (>3 cm)

Noduli singoli o multipli, con e senza gozzo

Nodulo probabilmente benigno

Componente cistica, margini netti, iperecogeno, cercine periferico anecogeno, eventuali calcificazioni periferiche

Nodulo potenzialmente maligno

Margini irregolari, scarsamente definito, ipoecogeno, eventuali calcificazioni all'interno

Nessuna delle caratteristiche ecografiche è sufficientemente specifica per guidare la scelta terapeutica

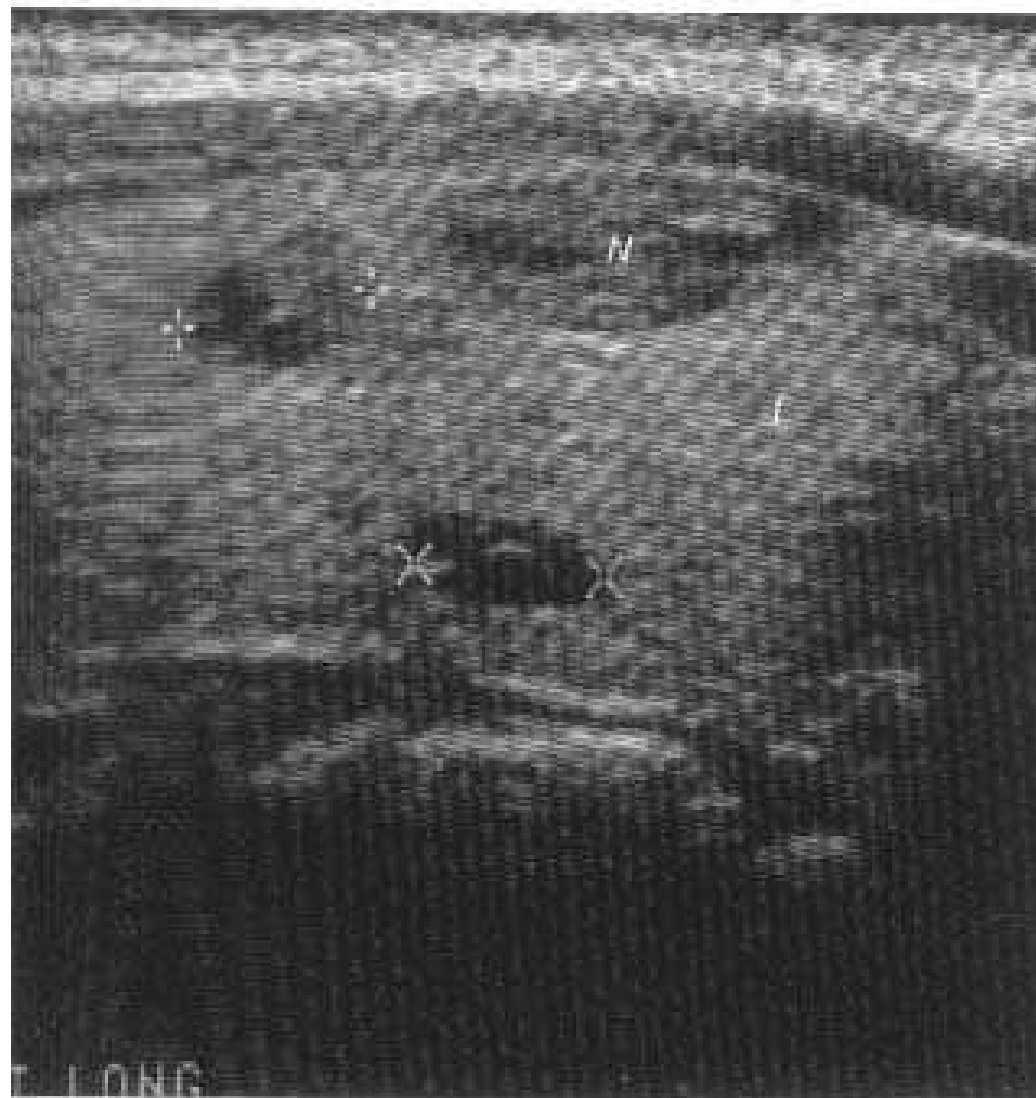
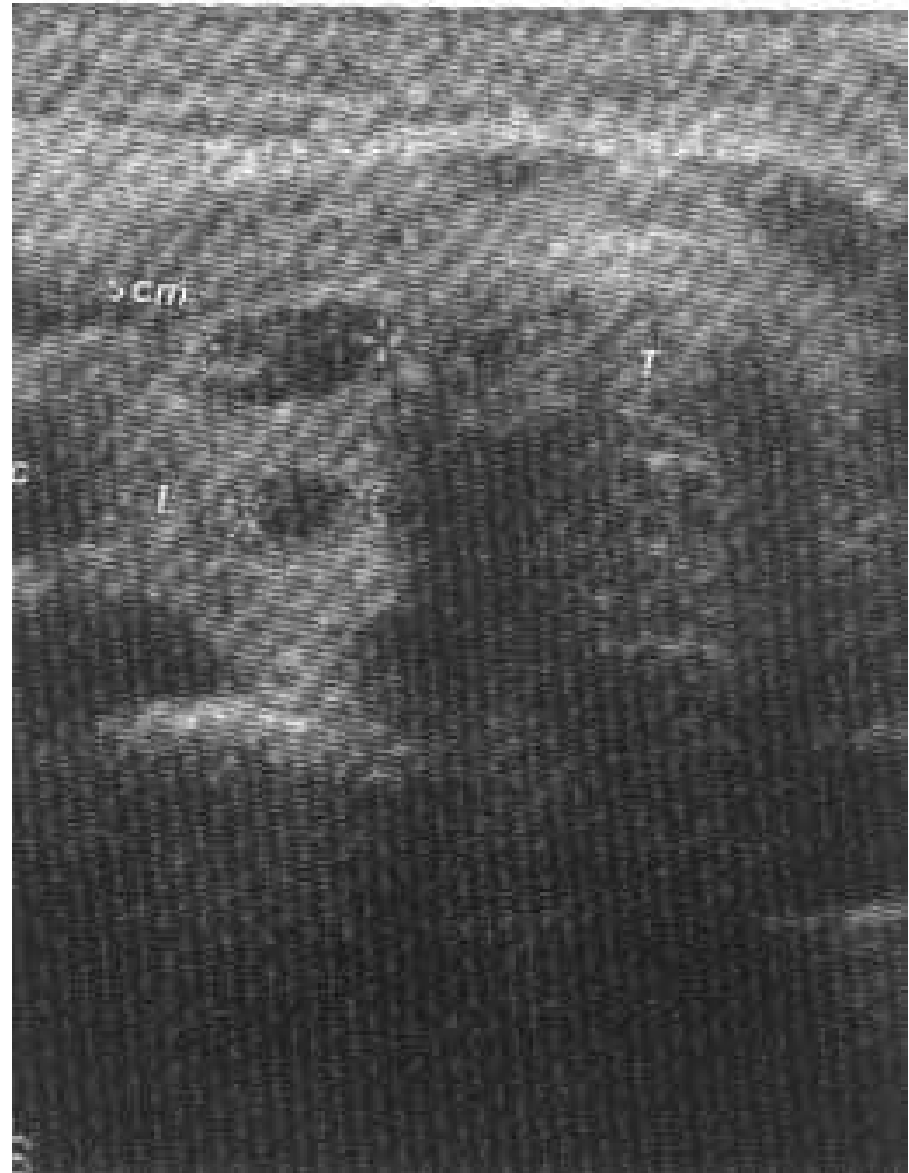
POLO INFERIORE LOBO SX

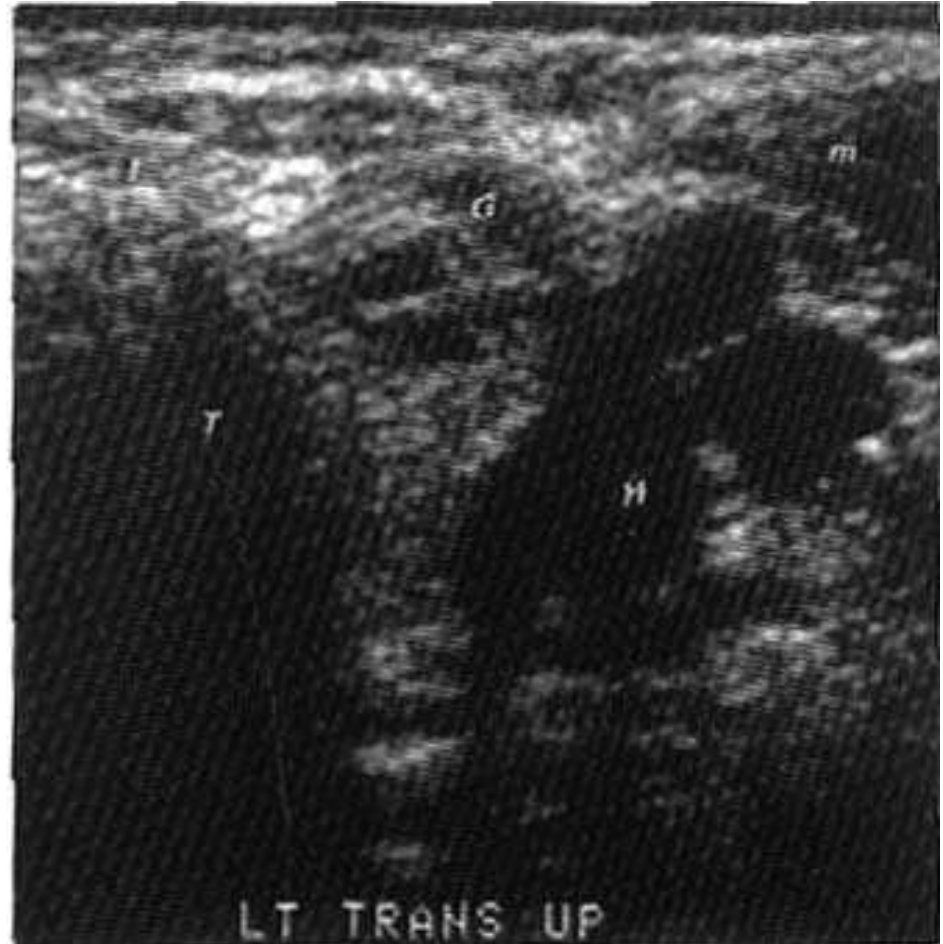
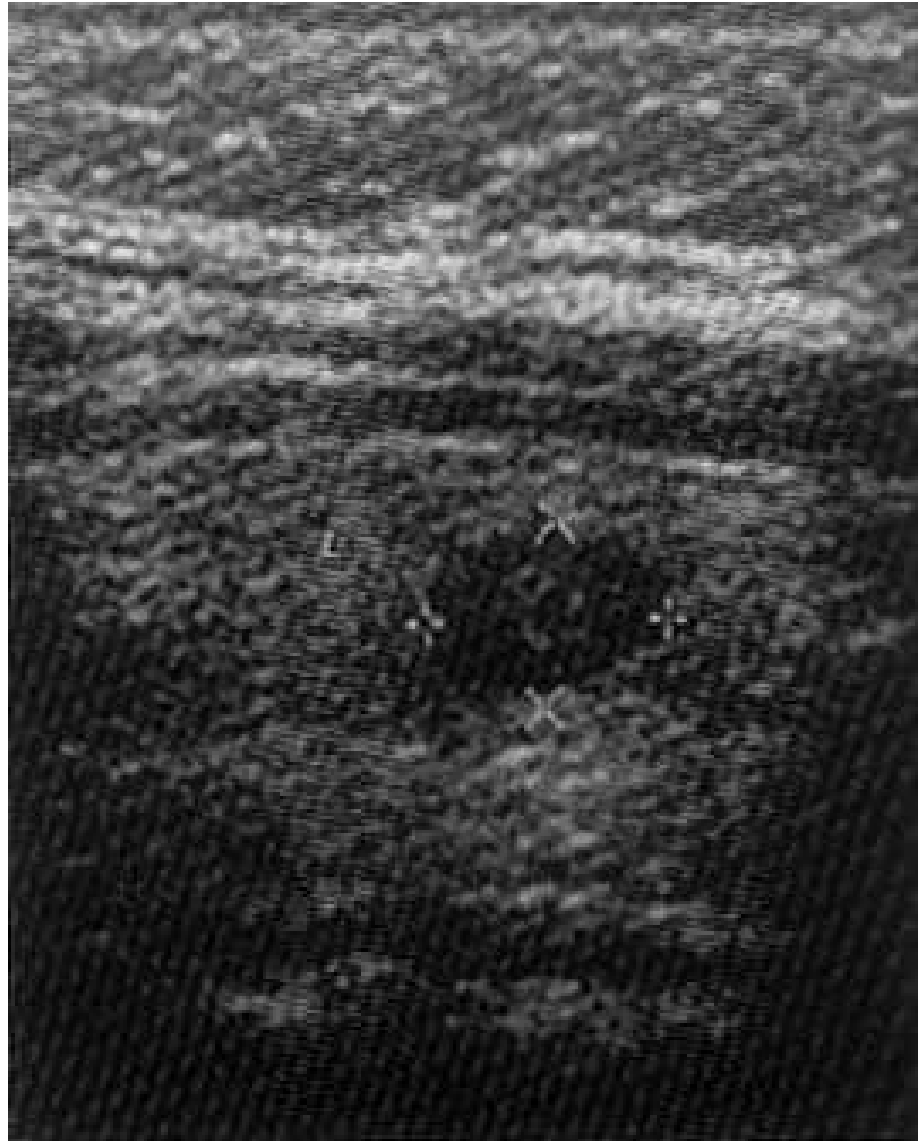
9:29:35 am

40mm

Thyroid

LOBO SX

Noduli multipli
(benigni)

Noduli
multipli
(maligni)

Nodulo misto

Gozzo multinodulare
con aree cistiche

Nodulo
solido
(carcinoma
papillare)

Piccolo nodulo ipoecogeno (maligno)

RIGHT LONG

GE L3

8

-8 cm/s

1 L 0.63 cm

2 L 1.45 cm

23/24

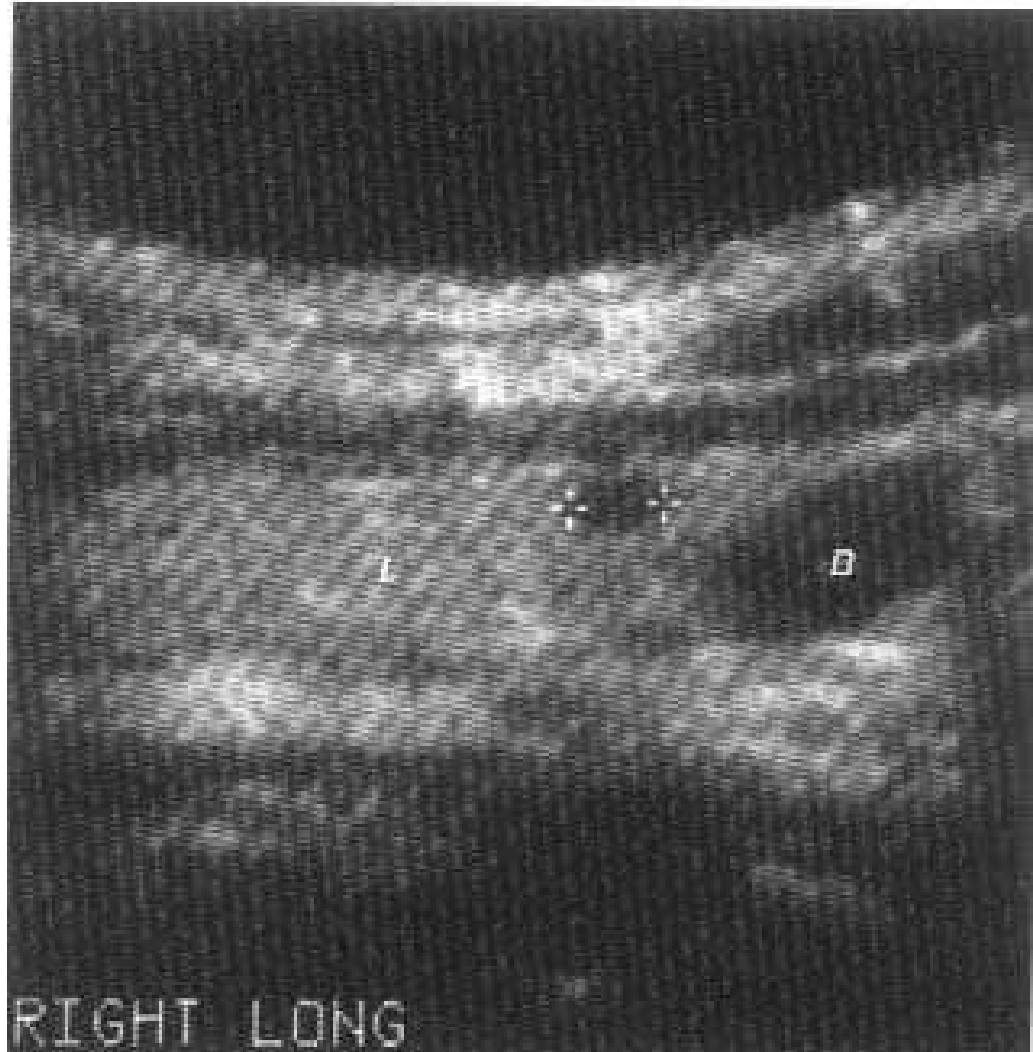
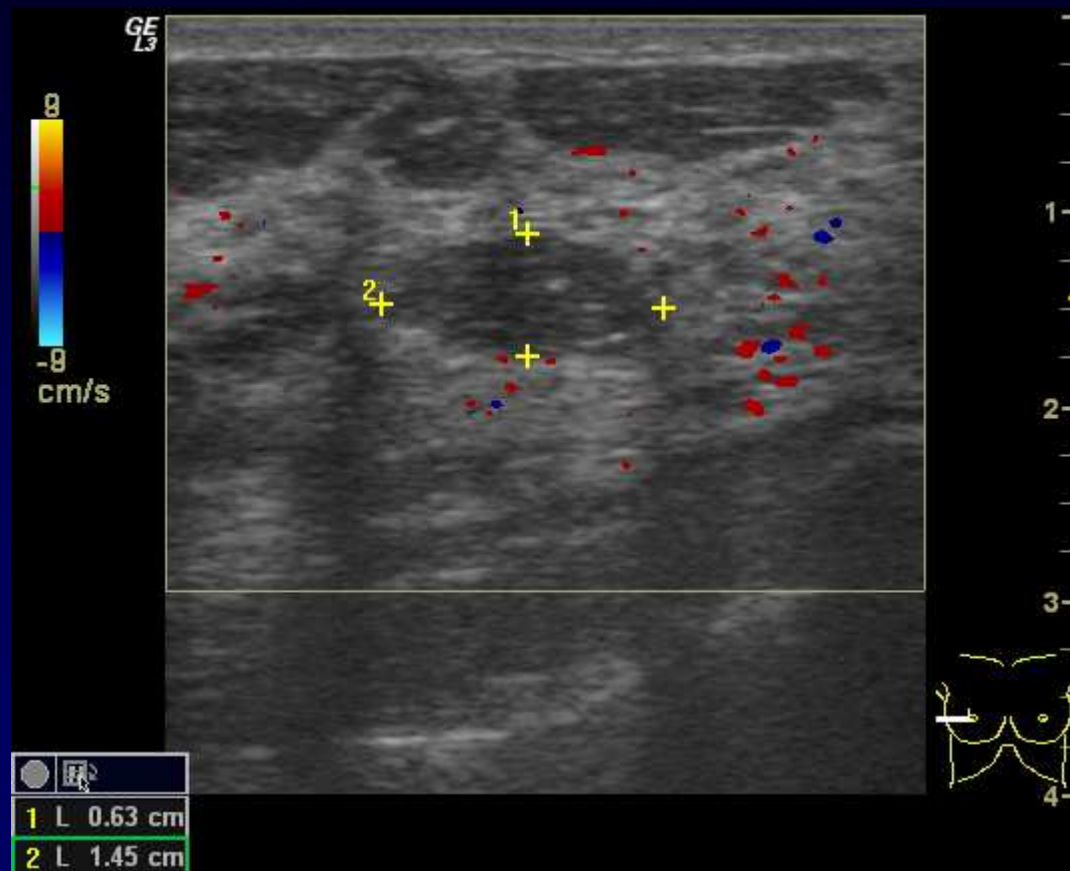
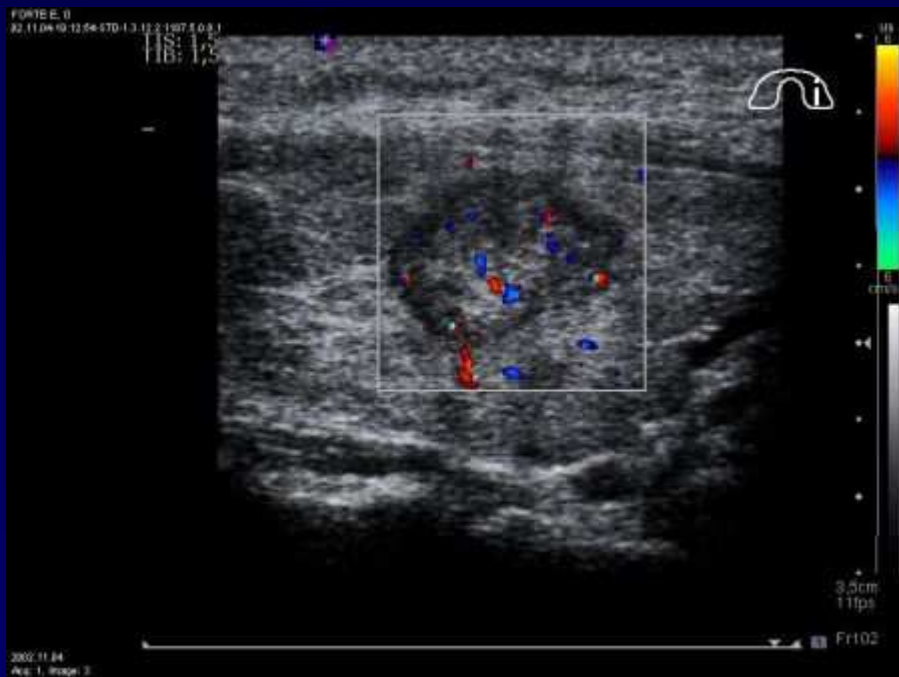
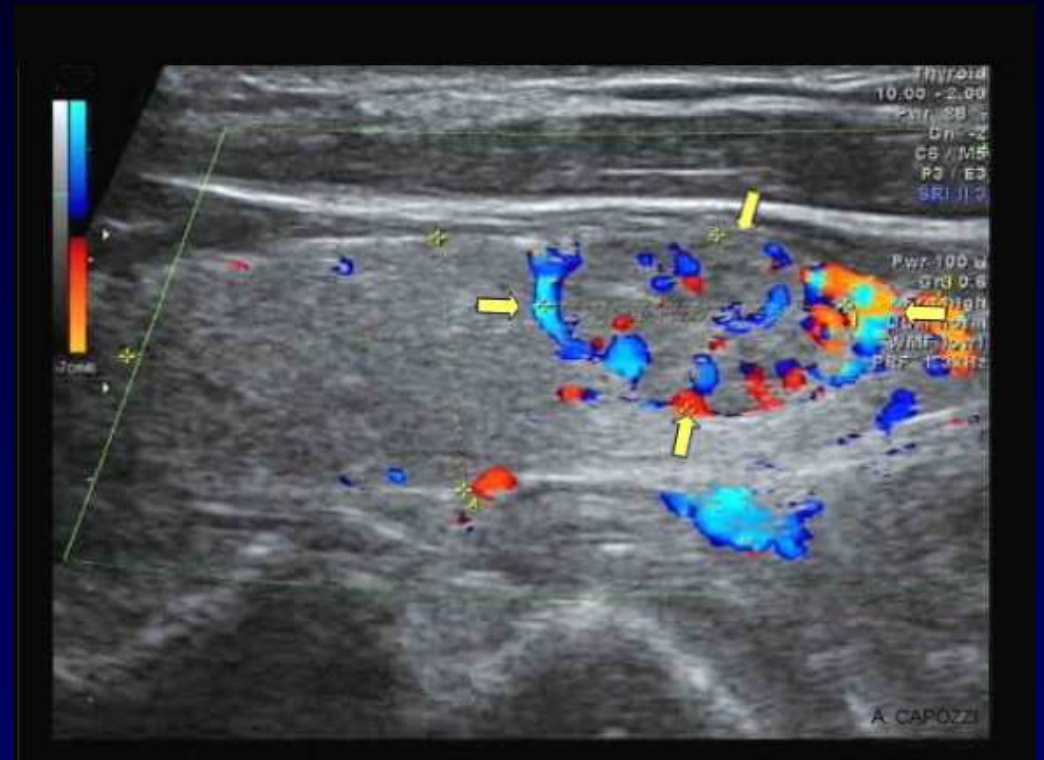
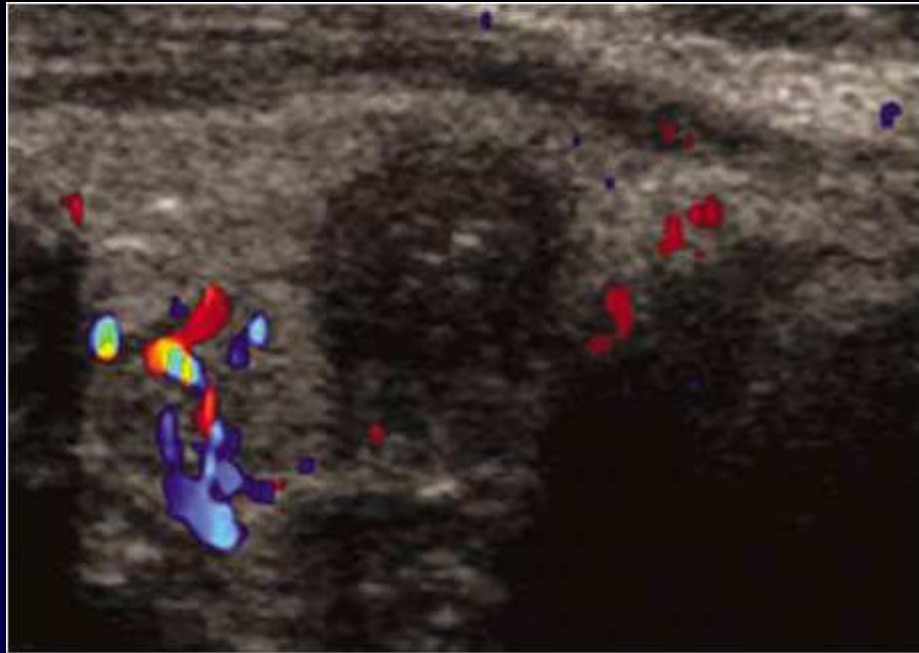
5Hz

LOB. IZQUIERDO

Thyroid

3,5cm
11fps

Fr102

A. CAPOZZI

FATTORI DI RISCHIO PER CARCINOMA TIROIDEO

Relativi al nodulo	Relativi ad altri aspetti
Nodulo solitario freddo	Sesso maschile
Consistenza dura	Età <20 o > 60
Dimensioni > 4 cm, parzialmente cistico	Irradiazione pregressa
	Paralisi corde vocali
Rapida crescita	Linfoadenopatia regionale
Fissazione alle strutture adiacenti	Familiarità

Nodulo tiroideo - Agoaspirato

Biopsia con ago sottile (FNAB)

- esame diagnostico più importante nella valutazione dei noduli

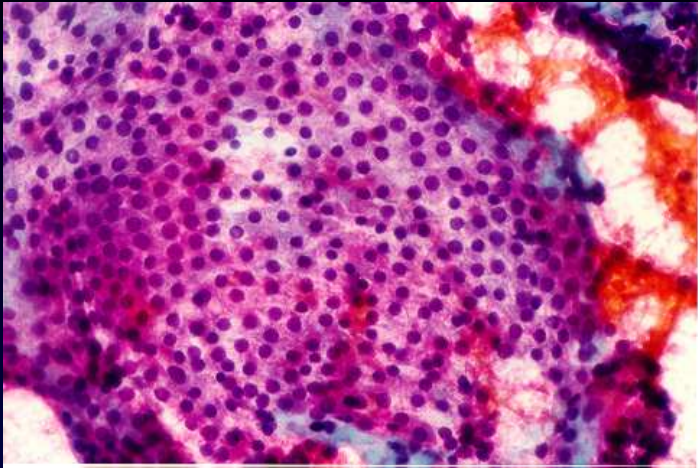
- è sensibile e specifico
  - falsi negativi 5%
  - falsi positivi 1%

- minimamente invasivo (può dare dolore locale o formazione di piccolo ematoma)

- non ci sono evidenze di disseminazione di cellule maligne sul percorso

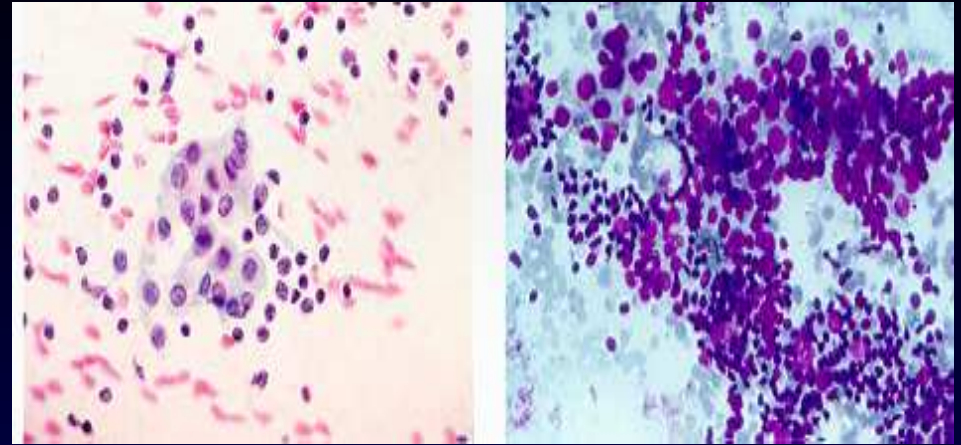
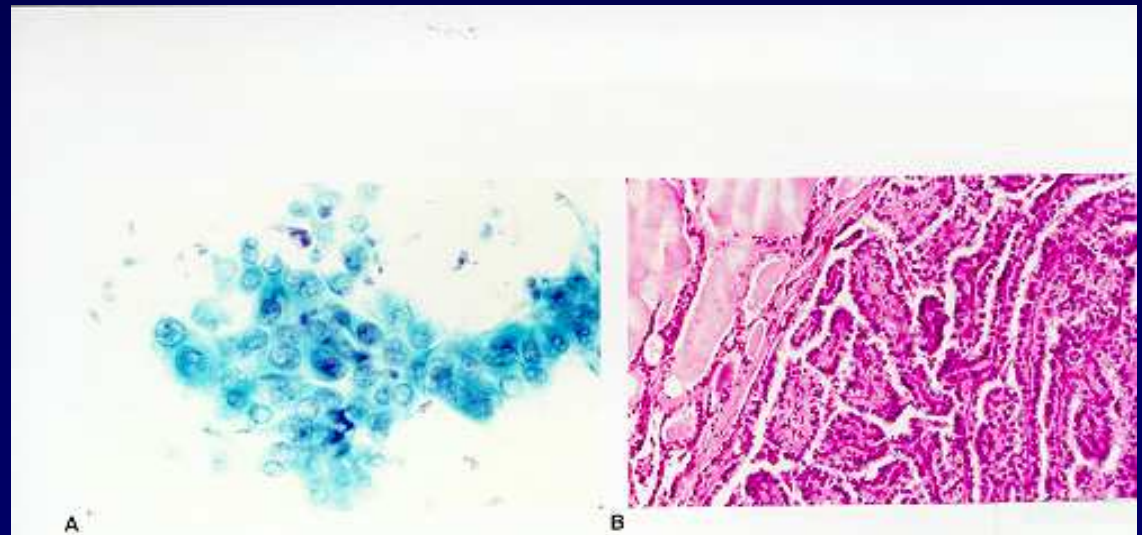
Nodulo tiroideo - Agoaspirato

Indicazioni per ripetere l’agoaspirato

- citologia non diagnostica
- ricorrenza di una cisti
- aumento di dimensioni di un nodulo
- campione citologicamente benigno ma clinicamente sospetto

Nodulo benigno

Tiroidite

A

B

Carcinoma follicolare

TIREOPATIE NODULARI

Prevalenza di riscontri citologici in 18183 campioni

	Range	media
Benigni (TIR2)	53 - 90	69
Indeterminati (TIR3)	5 - 23	10
Maligni (TIR4-TIR5)	1 - 10	3.5
Non diagnostici (TIR1)	2 - 21	17
Falsi positivi	0 - 7.7	2.9
Falsi negativi	1.3 - 11.5	5.2

(Gharib e Goellner, 1995)

Nodulo tiroideo - Scintigrafia

Casi in cui la scintigrafia è utile

- determinare lo stato funzionale di un nodulo in pazienti con malattia di Basedow
- funzione di noduli che al FNAB è risultato classificato indeterminato (TIR 3)
- incertezza all’esame obiettivo
- multinodularietà
- estensione del gozzo sottosternale

Nodulo tiroideo - Scintigrafia

Tecnezio-99, Iodio-131, Iodio-123

Immagine funzionale: nodulo caldo
nodulo freddo

Carcinoma tiroideo ben differenziato non concentra lo iodio così efficacemente come la tiroide normale e appare ipofunzionante.
Per essere visualizzato deve avere un diametro >1cm

Anche i noduli benigni possono essere freddi

La scintigrafia da sola non è discriminante

FLOW-CHART DEL NODO TIROIDEO SOLITARIO

Nodo tiroideo → TSH

TSH → Iperfunzione → Scintigrafia

TSH → Normofunzione o ipofunzione → Ecografia

Scintigrafia → nodo caldo

Scintigrafia → (tiroidite)

Scintigrafia → nodo freddo (o isocaptante)

Ecografia → nodo solido

Ecografia → nodo cistico o misto

nodo solido → Scintigrafia

nodo solido → Agoaspirato

nodo freddo (o isocaptante) → Agoaspirato

nodo cistico o misto → Agoaspirato

Agoaspirato → Benigno (70 %)

Agoaspirato → Inadeguato (15 %)

Agoaspirato → Indeterminato (10 %)

Agoaspirato → Maligno (5%)

Inadeguato (15 %) → Agoaspirato

Indeterminato (10 %) → CHIRURGIA

Maligno (5%) → CHIRURGIA

Neoplasie della tiroide

Benigne (97-99.7%)

Adenomi (istol.: follicolare, a cellule di Hürtle)

- adenomi funzionanti (tossico e pretossico)
- macro e micro follicolare
- adenomi non funzionanti
- cistoadenoma papillare

Lipomi, angiomi, teratomi

Maligne (0.3-3%)

Carcinomi differenziati:	
papillare	80-85%
follicolare	5-10%
Carcinoma indifferenziato o anaplastico:	<1%
a cellule giganti	
a piccole cellule	
Carcinoma midollare	<5%
Sarcomi, linfomi, metastasi	1%

NEOPLASIE MALIGNE DELLA TIROIDE

1. Carcinoma ben differenziato
   - papillare
   - follicolare
2. Carcinoma anaplastico
3. Carcinoma midollare
4. Sarcomi
5. Teratomi
6. Linfomi
7. Metastasi di altri carcinomi

Prevalenza dei tumori della tiroide nella popolazione (n°casi/100,000 abitanti)

	totali	papillari	follicolari	P/F	anaplastici	P/A
Area controllo	93	69	18	3.8	6	11.5
Area carenza iodio	127	52	52	1.0	23	2.3
p	<0.001	n.s.	<0.001		<0.001	

Carcinoma papillare (80-85%)

Anatomia patologica:

- Spesso multifocale
- capsulato con invasione della capsula e dei vasi
- struttura papillare e follicolare
- corpi psammomatosi (aree calcifiche nelle papille)
- atipie nucleari:
  - nuclei voluminosi e chiari
  - incisure e invaginazioni citoplasmatiche (pseudoinclusi)
- metastasi linfonodali e quindi ossee e polmonari

Prognosi:

- a 10 anni 90% di sopravvivenza
- 10-20% ad alto rischio di recidiva: adolescenti, anziani, varianti istologiche (cellule alte), dimensioni e stadio iniziale

Carcinoma follicolare (5-10%)

Anatomia Patologica:

- struttura follicolare senza le alterazioni nucleari del c. papillare
- invasione capsulare e vascolare
- metastasi ossee, polmonari e linfonodali

Carcinoma a cellule di Hürtle (3-10%)

Anatomia Patologica:

- variante del c. follicolare
- cellule ampie, poligonali, eosinofile
- nuclei ipercromici
- scarsa iodocaptazione
- scarsa tireoglobulina
- precoce invasione capsulare e vascolare
- metastasi linfonodali, polmonari e ossee

Carcinoma indifferenziato (<1%)

Anatomia Patologica:

- varietà a grandi cellule
- persone anziane, spesso con gozzo
- assente iodocaptazione e tireoglobulina
- precoce invasione locale (trachea ed esofago) e metastasi polmonari

Prognosi:

- 1 anno di sopravvivenza

Carcinoma midollare (5%)

- deriva dalle cellule parafollicolari (cellule C a citoplasma chiaro, con granuli eosinofili)
- produce calcitonina (↑calcitonina plasmatica)
- forma sporadica (80%: monolaterale, unifocale)
- forma familiare (20%: MEN-2A, MEN-2B, non-MEN, multicentrico bilaterale)
- massima incidenza tra 50-70 anni
- precoci matastasi linfonodali
- presenza di calcificazioni alla Rx del collo
- gene RET (mutazioni del protoncogene RET)

Prognosi:

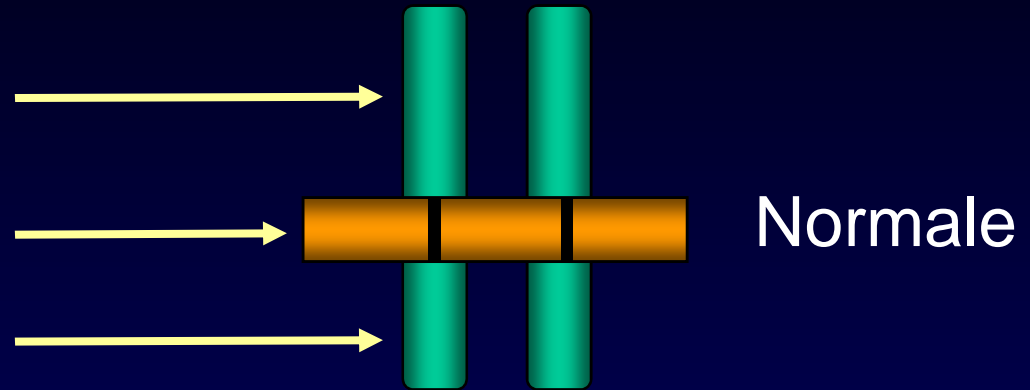
- buona se la diagnosi è precoce

ESEMPI DI MUTAZIONI ATTIVANTI DEL PROTOONCOGENE RET

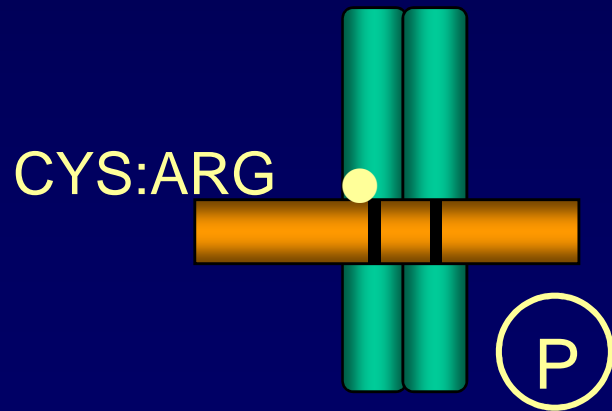
Dominio extracellulare

Membrana cellulare

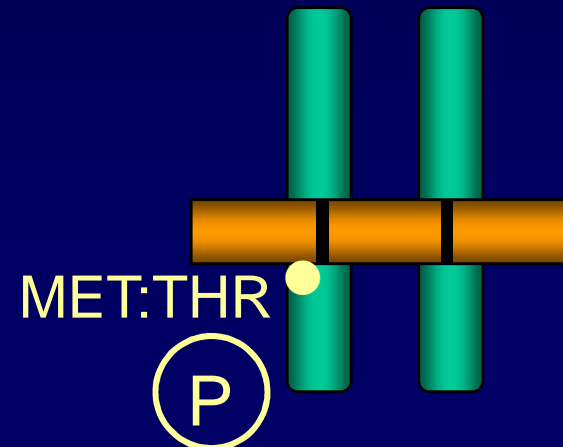
Dominio intracellulare

Normale

Mutazione cod.634
MEN 2a

CYS:ARG

P

Mutazione cod.918
MEN 2b

MET:THR

P

MANIFESTAZIONI CLINICHE DEL CARCINOMA MIDOLLARE

Nodulo tiroideo

Linfoadenopatia cervicale

- diarrea, flush cutanei, ipocalcemia
- sindrome di Cushing

MEN

MEN-1 (sindrome di Werner)= iperplasia o neoplasia di:

- paratiroidi 95%
- isole Langerhans 80% (gastrinoma, insulinoma, vipoma)
- ipofisi 60% (PRL, ACTH, GH)
- carcinoide (raro)
- (lipomi sottocutanei e/o viscerali)

MEN-2A (sindrome di Sipple)=

- iperplasia o carcinoma midollare della tiroide (100%)
- feocromocitoma (50%)
- iperplasia o adenomatosi paratiroidi (20%)
- lichen amiloidotico del dorso (raro)

MEN-2B =

- iperplasia o carcinoma midollare della tiroide (100%)
- feocromocitoma (50%)
- neurinomi mucosi multipli (lingua, labbra, sottocongiuntiva, tubo digerente)
- carcinoide (raro)

Forme miste (1+2) e forme più complesse

INCIDENZA ANNUALE (aggiustata per età) E MORTALITA' PER CARCINOMA DELLA TIROIDE

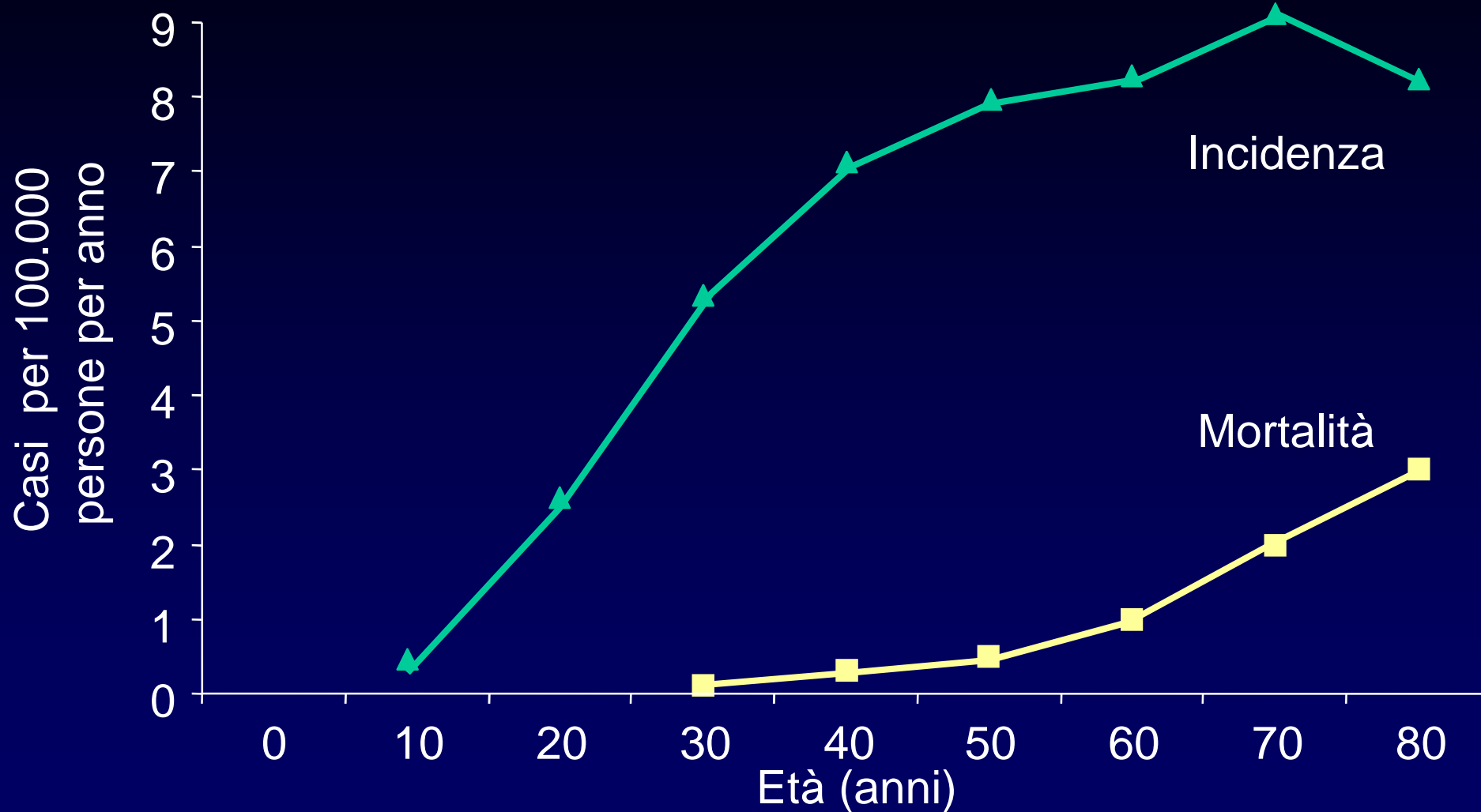
Casi per 100.000 persone per anno

9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

Incidenza

Mortalità

0 10 20 30 40 50 60 70 80

Età (anni)

Miller BA et al, Cancer Institute NIH Pub 1993